

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEBİNİX 800 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 800 mg eslikarbazepin asetat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzü oyma 'ESL 800' baskılı ve diğer yüzü çentikli, beyaz oblong tablettir. Tablet eşit dozlara bölünebilmektedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZEBİNİX;

- Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmi başlangıçlı nöbetler yaşayan yeni tanı konmuş epilepsili erişkinlerin tedavisinde, monoterapi olarak;
- Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan, kısmi başlangıçlı nöbet geçiren 6 yaşın üzerindeki çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde ek tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

ZEBİNİX monoterapi şeklinde alınabilir veya mevcut antikonvülsan tedavisine eklenebilir. 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 1.200 mg'a çıkartılabilir. Monoterapi rejimindeki bazı hastalar günde bir kez 1.600 mg dozdan fayda görebilirler (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

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

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için kullanımdan hemen önce tabletler ezilebilir ve su veya elma sosu gibi yumuşak yiyeceklerle karıştırılarak oral yoldan alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan yetişkin ve 6 yaşın üzerindeki çocuk 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: Başlangıç dozu günde bir defa 200 mg/gün (veya 6 yaşın üzerindeki çocuklarda 5 mg/kg), ya da 2 hafta boyunca gün aşırı 400 mg'lık (veya 6 yaşın üzerindeki çocuklarda 10 mg/kg) ilk dozu takiben günde bir kez 400 mg'lık doz (veya 6 yaşın üzerindeki çocuklarda 10 mg/kg). Bununla birlikte, bireysel yanıtlara göre doz artırılabilir.
- $KL_{KR} <30$ mL/dak: Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda veriler yetersiz olduğu için kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Eslikarbazepin asetatin farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2) ve bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşından büyük çocuklar

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg/kg/gündür. Doz, bireysel yanıt bazında 10 mg/kg/gün haftalık veya iki haftalık artışlarla 30 mg/kg/güne kadar artırılmalıdır. Maksimum doz günde bir kez 1.200 mg'dır (bkz. Bölüm 5.1).

60 kg ve üzeri ağırlıktaki çocuklar

Vücut ağırlığı 60 kg veya daha fazla olan çocuklara yetişkinlerle aynı doz verilmelidir.

6 yaş ve altındaki çocuklarda eslikarbazepin asetatin güvenilirliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır, ancak bir pozoloji hakkında herhangi bir öneri yapılamaz.

Geriatrik popülasyon (65 yaş üzeri):

Böbrek fonksiyonunun bozulmamış olması koşuluyla yaşlı popülasyonda dozun ayarlanması gerekli değildir. Yaşlılarda 1.600 mg monoterapi rejimi üzerine çok sınırlı veriler olması nedeniyle, bu popülasyon için bu doz önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, diğer karboksamid türevlerine (örn., karbamazepin, okskarbazepin) veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta.
- İkinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) blok durumunda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntihar düşüncesi

Çeşitli endikasyonlarda antiepileptik etkin maddelerle tedavi edilen hastalarda, intihar düşüncesi ve davranışı 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 ortaya çıktığında doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Sinir sistemi hastalıkları

Eslikarbazepin asetat, sersemlik/baş dönmesi ve somnolans gibi kaza sonucu yaralanmanın meydana gelmesini artırabilen bazı santral sinir sistemi advers reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.

Diğer uyarılar ve önlemler

Eğer ZEBİNİX bırakılacaksa artmış nöbet sıklığı potansiyelini en aza indirmek üzere kademeli olarak dozun azaltılarak ilacın bırakılması önerilmektedir.

Kütanöz reaksiyonlar

Epileptik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda ZEBİNİX ile tedavi edilen toplam popülasyonun % 1,2'sinde bir advers reaksiyon olarak döküntü gelişmiştir. ZEBİNİX kullanan hastalarda ürtiker ve anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Larinks ödemi ile ilişkili aşırı duyarlılık/ anafilaktik reaksiyon bağlamında anjiyoödem ölümcül olabilir. Aşırı duyarlılık belirti veya semptomları gelişirse, eslikarbazepin asetat derhal bırakılmalıdır ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

ZEBİNİX tedavisi ile pazarlama sonrası tecrübelerde hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen, Stevens-Johnson sendromu (SJS)/ toksik epidermal nekrolizis (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil ciddi kütanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir. İlacın reçete edilmesi sırasında hastalara belirti ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve hastalar, cilt reaksiyonları için yakından izlenmelidir. Eğer bu reaksiyonların ortaya çıkabileceğini gösteren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa ZEBİNİX kullanımı derhal kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi düşünülmelidir. Eğer hastalarda bu reaksiyonlar gelişirse bu hastalarda ZEBİNİX tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

HLA-B* 1502 alleli - Han Çinli, Tayland kökenli ve diğer Asyalı popülasyonlar

Han Çinli ve Tayland kökenli HLA-B* 1502 alleleline sahip kişilerde Stevens-Johnson sendromu (SJS) olarak bilinen şiddetli kütanöz reaksiyonların gelişme riskinin, karbamazepin tedavisi ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eslikarbazepin asetatın kimyasal yapısı karbamazepine benzemektedir ve HLA-B* 1502 pozitif hastaların Eslikarbazepin asetat ile tedaviden sonra SJS açısından risk altında olmaları mümkündür. HLA-B* 1502 taşıyıcılığı prevalansı Han Çinlisi ve Tayland popülasyonlarında yaklaşık % 10'dur. Mümkün olan tüm durumlarda bu kişilerde, karbamazepin ya da benzer kimyasal yapıya sahip bileşiklerle tedaviye başlanmadan önce bu allel açısından tarama yapılmalıdır. Eğer bu etnik orijinli hastalarda HLA-B* 1502 allel testi pozitif yanıt verirse, eslikarbazepin asetat kullanımı, sağlanacak yararların riskleri aştığı durumlarda düşünülmelidir.

Bu allelin diğer Asyalı popülasyonlardaki (örn., Filipinler ve Malezya'da % 15'in üzerinde) prevalansı nedeniyle, HLA-B* 1502 varlığına yönelik riskli popülasyonlarda genetik testlerin yapılması düşünülebilir.

HLA-A* 3101 alleli- Avrupa kökenli ve Japon popülasyonlar

HLA-A* 3101'in Avrupa kökenli kişilerde ve Japonlar'da SJS, TEN, eozinofilinin eşlik ettiği ilaç kaynaklı deri döküntüsü (DRESS) veya şiddeti daha düşük akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) ve makülopapüler döküntü dahil karbamazepin kaynaklı kütanöz advers ilaç reaksiyonları riskinde artış ile ilişkili olduğunu düşündüren bazı veriler mevcuttur.

HLA-A* 3101 allelinin sıklığı etnik popülasyonlar arasında büyük değişkenlik göstermektedir. HLA-A* 3101 alleli Avrupa popülasyonlarında % 2-5 ve Japon popülasyonunda yaklaşık % 10'luk prevalansa sahiptir.

HLA-A*3101 allelinin varlığı, karbamazepin kaynaklı kütanöz reaksiyon- (çoğunlukla şiddeti daha az) riskini, genel popülasyonda % 5 olan değerden Avrupa kökenli kişilerde % 26'ya yükseltebilirken, yokluğu ise riski % 5'ten % 3,8'e düşürebilir.

Karbamazepin ya da benzer kimyasal yapıya sahip bileşikler ile tedaviye başlamadan önce, HLA-A*3101 taraması yapılması önerisini destekleyen yeterli veri mevcut değildir.

Eğer Avrupa ya da Japon kökenli hastaların HLA-A* 3101 alleli açısından pozitif olduğu biliniyorsa, karbamazepin ya da benzer kimyasal yapıya sahip bileşiklerin kullanılması, sağlanacak yararların risklerden fazla olacağı düşünülüyorsa göz önünde bulundurulabilir.

Hiponatremi

ZEBİNİX ile tedavi edilen hastaların % 1,5'inde advers reaksiyon olarak hiponatremi bildirilmiştir. Hiponatremi çoğu vakada asemptomatiktir; ancak bu duruma bazen nöbetlerin kötüleşmesi, konfüzyon, bilinç azalması gibi klinik semptomlar da eşlik edebilir. Hiponatremi sıklığı, artan eslikarbazepin asetat dozu ile artmıştır. Hiponatremiye yol açan önceden mevcut olan böbrek hastalığı olan hastalarda veya kendileri hiponatremiye yol açabilen tıbbi ürünlerle (örn., diüretikler, desmopressin, karbamazepin) eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda, serum sodyum düzeyleri eslikarbazepin asetat ile tedaviden önce ve tedavi sırasında incelenmelidir. Buna ek olarak, hiponatremiye ilişkin klinik belirtiler ortaya çıkarsa serum sodyum düzeyleri tayin edilmelidir. Bunun dışında, rutin laboratuvar incelemeleri sırasında sodyum düzeyleri tayin edilmelidir. Klinik olarak ilişkili hiponatremi gelişirse eslikarbazepin asetat kullanımı bırakılmalıdır.

PR aralığı

Eslikarbazepin asetat ile yapılan klinik çalışmalarda EKG'de PR aralığında uzamalar gözlenmiştir.

Tıbbi rahatsızlıkları bulunan (örn., düşük tiroksin düzeyleri, kardiyak iletim anomalileri) veya PR uzaması ile ilişkili olduğu bilinen eş zamanlı ilaç kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalı ve doz, kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (bkz., Bölüm 4.2). $KL_{KR} < 30$ mL/dak olan hastalarda kullanımı yeterli bilgi mevcut olmadığından önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik veriler sınırlı olduğu, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise farmakokinetik ve klinik veriler yetersiz olduğu için eslikarbazepin asetatın hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılması ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Eslikarbazin asetat büyük ölçüde, başlıca glukuronidasyon ile elimine edilen eslikarbazepine dönüşmektedir. *In vitro*, eslikarbazepin CYP3A4 ve UDP-glukuronil transferazların zayıf bir indükleyicisidir. *In vivo*, eslikarbazepin, başlıca CYP3A4 ile metabolize edilerek elimine olan tıbbi ürünlerin (örn., Simvastatin) metabolizması üzerinde indükleyici bir etki göstermektedir. Bu nedenle, eslikarbazepin asetat ile eş zamanlı 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 düzeyine ulaşmak 2 ila 3 hafta alabilmektedir. Bu gecikme, ZEBİNİX ile eş zamanlı olarak uygulandığında doz ayarlaması gerektiren diğer tıbbi ürünlerden hemen önce veya onlarla birlikte ZEBİNİX kullanıldığında dikkate alınmalıdır. Eslikarbazepin CYP2C19'u inhibe edici özelliklere sahiptir. Bu nedenle yüksek eslikarbazepin asetat dozları, başlıca CYP2C19 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., Fenitoin) eş zamanlı olarak kullanıldığında etkileşimler ortaya çıkabilir.

Diğer antiepileptik tıbbi ürünlerle etkileşim

Karbamazepin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, günde bir kez 800 mg eslikarbazepin asetat ve günde iki kez 400 mg karbamazepinin 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 eş zamanlı kullanılıyorsa, bireysel yanıtı dayalı olarak eslikarbazepin asetat dozunun artırılması gerekebilir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, karbamazepin ile eş zamanlı tedavinin şu advers reaksiyonlara ilişkin riski artırdığını göstermiştir: Diplopi, anormal koordinasyon ve sersemlik/baş dönmesi. Karbamazepin ve eslikarbazepin asetatın birlikte uygulanmasından kaynaklanan diğer spesifik advers reaksiyonların artış riski hariç tutulamaz.

Fenitoin

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetat ile fenitoinin eş zamanlı 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, eslikarbazepin asetat dozunun artırılması ve fenitoin dozunun azaltılması gerekebilir.

Lamotrijin

Glukuronidasyon, eslikarbazepin ve lamotrijin için başlıca metabolik yolak olup, bu nedenle bir etkileşim beklenebilir. Sağlıklı gönüllülerde günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetat ile yapılan bir çalışma, eslikarbazepin asetat ve lamotrijin arasında minör bir ortalama farmakokinetik etkileşim (lamotrijin maruziyeti % 15 azalmıştır) olduğunu, sonuç olarak doz ayarlamalarının gerekmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, bireyler arası çeşitlilik nedeniyle etki, bazı bireylerde klinik olarak anlamlı olabilir.

Topiramet

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetat ve topirametin eş zamanlı olarak uygulanması, eslikarbazepine maruziyette anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır; ancak büyük olasılıkla topirametin biyoyararlanımının azalmasından kaynaklı olarak topiramata maruziyette % 18'lik bir azalma olmuştur. Doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Valproat ve levetirasetam

Epilepsi hastası erişkinler ile yapılan faz III çalışmalarına ilişkin bir popülasyon farmakokinetiği analizi, valproat veya levetirasetam ile eş zamanlı uygulamanın

eslikarbazepine maruziyeti etkilemediğini göstermiş; ancak bu durum, geleneksel etkileşim çalışmaları ile doğrulanmamıştır.

Okskarbazepin

Aktif metabolitlere aşırı maruziyete neden olabileceği için eslikarbazepin asetatin okskarbazepin ile eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir.

Diğer tıbbi ürünler

Oral kontraseptifler

Günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetatin kombine oral doğum kontrol hapı kullanan kadın gönüllülere uygulanması ile, levonorgestrel ve etinilestradiole sistemik maruziyette, büyük olasılıkla CYP3A4 indüksiyonunun neden olduğu, sırasıyla % 37 ve % 42 oranında ortalama azalma meydana gelmiştir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ZEBİNİX ile tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra son menstrüasyon döngüsünün sonuna kadar yeterli bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6).

Simvastatin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, günde bir kez 800 mg eslikarbazepin asetatin ve simvastatin birlikte uygulandığında, simvastatine sistemik maruziyette, büyük olasılıkla CYP3A4'ün indüklenmesinden kaynaklanan, ortalama % 50'lik azalma olduğu gösterilmiştir. Eslikarbazepin asetatin ile eş zamanlı uygulandığında simvastatinin dozunun artırılması gerekebilir.

Rosuvastatin

Günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetatin ile eş zamanlı uygulandığında, sağlıklı gönüllülerde sistemik maruziyette ortalama % 36-39'luk bir azalma meydana gelmiştir. Bu azalmanın mekanizması bilinmemektedir; ancak rosuvastatin için tek başına veya kombine halde metabolizmasının indüksiyonu ile taşıyıcı aktivite etkileşimine bağlı olabilir. Maruziyet ve ilaç aktivitesi arasındaki ilişki belirli olmadığı için, tedaviye yanıtın (örn., kolesterol düzeyleri) izlenmesi önerilmektedir.

Varfarin

Günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetatin varfarin ile eş zamanlı uygulanması ile S-varfarine maruziyette küçük (% 23); ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. R-varfarin farmakokinetiği veya koagülasyon üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Bununla birlikte etkileşimde bireyler arasındaki çeşitlilik nedeniyle varfarin ve eslikarbazepin asetatin eş zamanlı tedavisinin başlatılması veya sona erdirilmesinden sonra ilk birkaç hafta INR takibine özel dikkat gösterilmelidir.

Digoksin

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışma, günde bir kez alınan 1.200 mg eslikarbazepin asetatin digoksinin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu durum eslikarbazepin asetatin P-glikoprotein taşıyıcısı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Monoamino Oksidaz İnhibitörleri (MAOI'leri)

Eslikarbazepin asetatin trisiklik antidepresanlarla yapısal ilişkisine bağlı olarak eslikarbazepin asetatin ve MAOI'leri arasında bir etkileşim teorik olarak mümkündür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Epilepsili kadınların çocuklarında, malformasyon yaygınlığının, genel popülasyonda yaklaşık % 3 olan orandan iki ila üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. En sık bildirilenler yarık dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir. Çoklu antiepileptik ilaç tedavisi, monoterapiden daha yüksek oranda konjenital malformasyon riski ile ilişkili olabilir, bu nedenle mümkün olduğunda, monoterapinin uygulanması önemlidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Eslikarbazepin asetat oral kontraseptifler ile olumsuz olarak etkileşir. Bu nedenle tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra son menstrüel döngü sonuna kadar alternatif, etkili ve güvenli bir doğum kontrol yöntemi 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 açabileceği için, antiepileptik tedavi aniden sona erdirilmemelidir.

Gebelik dönemi

Eslikarbazepin asetatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesini 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 tavsiyeler verilmeli ve antenatal tarama olanağı sağlanmalıdır.

İzleme ve önleme

Anti-epileptik tıbbi ürünler fetal anomalinin olası bir nedeni olan folik asit eksikliğine neden olabilir. Gebelikten önce ve gebelik sırasında folik asit takviyesi önerilmektedir. Bu takviyenin etkililiği kanıtlanmadığı için, folik asitle takviye tedavisi gören kadınlar için bile spesifik bir antenatal tanı önerilebilir.

Yenidoğan çocukta

Yeni doğanda ise anti-epileptik tıbbi ürünlerin neden olduğu kanama bozuklukları bildirilmiştir. Önlem olarak, gebeliğin son birkaç haftasında ve yeni doğana koruyucu önlem olarak K1 vitamini uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Eslikarbazepin asetatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, eslikarbazepinin süte geçtiğini göstermektedir. Emzirilen çocuğa karşı bir risk olasılığı dışlanamayacağı için, eslikarbazepin asetat ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Eslikarbazepin asetat'ın insan fertilitesi üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Hayvanlardaki çalışmalarında eslikarbazepin asetat ile tedavi sonrasında fertilitede bozulma gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZEBİNİX'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif-orta derecede etkileri olabilir. Bazı hastalarda özellikle çalışmanın başlangıcında sersemlik/baş dönmesi, somnolans veya görme bozuklukları görülebilir. Bu nedenle hastalara, makine veya araç kullanımı için gereken fiziksel ve/veya zihinsel yeteneklerinin bozulabileceği açıklanmalı ve bu tarz aktiviteleri yerine getirme yeteneklerinin etkilenmediği belirlenene kadar bunlardan uzak durmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda (yardımcı tedavi ve monoterapi yapılan), parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 2.434 hasta eslikarbazepin asetat ile tedavi edilmiş (1.983 yetişkin hasta ve 451 pediatrik hasta) ve bu hastaların % 51'inde advers reaksiyonlar izlenmiştir.

Advers reaksiyonlar genellikle hafif ila orta şiddette olup, ağırlıklı olarak eslikarbazepin asetat ile tedavinin ilk haftasında meydana gelmiştir.

ZEBİNİX için tanımlanan riskler çoğunlukla sınıfı ile ilişkili, doza bağlı istenmeyen etkilerdir. Erişkin epilepsi hastaları ile yürütölen plasebo kontrollü yardımcı tedavi çalışmalarında ve eslikarbazepin asetatın kontrollü salımlı karbamazepin ile karşılaştırıldığı aktif kontrollü monoterapi çalışmasında bildirilen tedavi kaynaklı en yaygın advers reaksiyonlar sersemlik hali/baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı ve bulantıdır. Advers reaksiyonların büyük çoğunluğu tüm tedavi gruplarında çalışmaya katılan bireylerin <% 3'ünde bildirilmiştir.

ZEBİNİX tedavisi ile pazarlama sonrası deneyimlerde Stevens-Johnson sendromu (SJS)/toksik epidermal nekrolizis (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil ciddi kütanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Advers reaksiyonlar

Aşağıdaki listede, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemden elde edilen eslikarbazepin asetat ile ilişkili advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

Advers reaksiyonların sınıflandırılması için şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmeyen (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemeyen). Her bir sıklık kategorisi içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiye derecesine göre sunulmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Anemi

Bilinmeyen:

Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan:

Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hiponatremi, iştah azalması

Yaygın olmayan:

Elektrolit dengesizlięi, dehidratasyon, hipokloremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

Uykusuzluk

Yaygın olmayan:

Psikotik bozukluk, apati, depresyon, sinirlilik, ajitasyon, irritabilite, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, konfüzyon durumu, duygu durum değişiklikleri, ağlama, psikomotor retardasyon, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Sersemlik/baş dönmesi, somnolans

Yaygın:

Baş ağrısı, dikkat bozukluğu, tremor, ataksi, denge bozukluğu

Yaygın olmayan:

Anormal koordinasyon, hafıza bozukluğu, amnezi, hipersomnia, sedasyon, afazi, disestezi, distoni, letarji, parozmi, serebellar sendrom, konvülziyon, periferik nöropati, nistagmus, konuşma bozukluğu, dizartri, yanma hissi, parestezi, migren

Göz hastalıkları

Yaygın:

Diplopi, bulanık görüş

Yaygın olmayan:

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

Vertigo

Yaygın olmayan:

Hipoakuzi, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

Palpitasyonlar, bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:

Hipertansiyon (hipertansif krizleri içerir), hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, sıcak basması, periferik soğukluk

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Epistaksis, göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Bulantı, kusma, diyare

Yaygın olmayan:

Konstipasyon, dispepsi, gastrit, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, abdominal rahatsızlık, abdominal şişlik, dış eti iltihabı, melena, dış ağrısı

Bilinmeyen:

Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan:

Karaciğer bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Döküntü

Yaygın olmayan:

Alopesi, kuru cilt, aşırı terleme, eritem, cilt hastalığı, pruritus, alerjik dermatit

Bilinmeyen:

Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS), anjiyoödem, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Miyalji, kemik metabolizması bozukluğu, kas zayıflığı, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:

İdrar yolu enfeksiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Yorgunluk, yürüme bozukluğu, asteni

Yaygın olmayan:

6,3), konvülsiyon (% 6,3) ve bulantı (% 3,2) olmuştur; 12 ila 18 yaş arasındaki yaş grubunda uyku hali (% 7,4), kusma (% 4,2), diplopi (% 3,2) ve yorgunluk (% 3,2) olmuştur. 6 yaş ve altı çocuklarda ZEBİNİX'in güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

Eslikarbazepin asetatın güvenlik profili, yetişkinler ve pediatrik hastalar arasında, genellikle çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olan ajitasyon (yaygın, % 1,3) ve karın ağrısı (yaygın, % 2,1) dışında, benzer bulunmuştur. Baş dönmesi; uyku hali; vertigo; asteni; yürüme bozukluğu; tremor; ataksi; denge bozukluğu; bulanık görme; diyare; döküntü ve hiponatremi çocuklarda yetişkinlerden daha az yaygın bulunmuştur. Hiponatremi sadece yetişkin popülasyonda bildirilmiştir. Dermatit alerjisi (yaygın olmayan, % 0,8) sadece pediatrik popülasyonda bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyonda faz III çalışmasının açık etiketli uzatmalarından elde edilen uzun dönem güvenlilik verileri, endişe uyandıran yeni bir bulgu olmaksızın ürünün bilinen güvenlik profili ile tutarlı bulunmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Eslikarbazepin asetat ile kazara aşırı doz sonucu gözlemlenen semptomlar öncelikle merkezi sinir sistemi ile (örn. tüm nöbet tipleri, status epileptikus) ve kardiyak bozukluklar ile (örn. kardiyak aritmi) ilgilidir. 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 kesin etki mekanizmaları bilinmemektedir. Bununla birlikte, *in vitro* elektrofizyolojik çalışmalar, eslikarbazepin asetat vemetabolitlerinin voltaja-bağımlı sodyum kanallarının etkisiz durumunu etkin duruma geri dönmelerini önleyerek ve böylelikle tekrarlayannöronal ateşlemeyi engelleyerek dengede tuttuğunu göstermektedir.

Farmakodinamik etki:

Eslikarbazepin asetat ve aktif metabolitleri, erkekte antikonvülzan etkinliği öngören klinik dışı modellerde nöbetlerin gelişimini önlemiştir. İnsanlarda, eslikarbazepin asetatın farmakolojik etkinliği esas olarak aktif metabolit eslikarbazepin aracılığıyla meydana gelir.

Klinik etkililik:

Yetişkin popülasyon

Yardımcı tedavi olarak eslikarbazepin asetatın etkililiği kısmi epilepsisi olan ve aynı anda bir ila üç adet antiepileptik tıbbi ürün ile tedaviye yanıt vermeyen 1.703 randomize erişkin hastada yapılan faz III çift kör plasebo kontrollü dört çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda okskarbazepin ve felbamatin birlikte kullanılmasına izin verilmemiştir. Eslikarbazepin asetat günde bir kez 400 mg (sadece -301 ve -302 çalışmalarında), 800 mg ve 1.200 mg'lık dozlarda test edilmiştir. Günde bir kez 800 mg ve günde bir kez 1.200 mg eslikarbazepin asetat 12 haftalık bir idame periyodunda nöbet sıklığını azaltmadaplaceboya kıyasla anlamlı derecede etkili olmuştur. Faz III çalışmalarında nöbet sıklığında \geq % 50'lik azalma (1.581 analiz edilmiş) görülen gönüllü yüzdesi günde bir kez plasebo için % 19,3, 400 mg eslikarbazepin asetat için % 20,8, 800 mg eslikarbazepin asetat için % 30,5 ve eslikarbazepin asetat 1.200 mg için % 35,3 olarak belirlenmiştir.

Eslikarbazepin asetatın monoterapi olarak etkililiği, yeni tanı konmuş parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 815 randomize yetişkin hastayı kapsayan çift kör, aktif kontrollü (karbamazepin kontrollü salımlı) bir çalışmada gösterilmiştir. Eslikarbazepin asetat, günde bir kez uygulanan 800 mg, 1.200 mg ve 1.600 mg'lık dozlarla test edilmiştir. Aktif karşılaştırma ilacı karbamazepinin kontrollü salım dozu olarak günde iki kez 200 mg, 400 mg ve 600 mg uygulanmıştır. Tüm olgular en düşük doz düzeyinde rastgele ayrılmıştır ve eğer bir olgu nöbet geçirirse bir sonraki yüksek doz grubuna alınmıştır. 815 randomize hasta arasından, 401 hasta günde bir kez uygulanan eslikarbazepin asetat ile tedavi edilmiştir [271 hasta (% 67,6) 800 mg dozunda, 70 hasta (% 17,5) 1.200 mg dozunda kalmış ve 60 hasta da (% 15) 1.600 mg doz ile tedavi edilmiştir]. Tedaviyi bırakanların yanıt vermeyen olarak değerlendirildiği primer etkililik analizinde, 26 haftalık değerlendirme süresi sırasında hastaların % 71,1'i eslikarbazepin asetat grubunda ve % 75,6'sı karbamazepin kontrollü salım grubunda nöbet görülmeyen olarak sınıflandırılmıştır (ortalama risk farkı % -4,28, % 95 güven aralığı :[-10,30; 1,74]). 26 haftalık değerlendirme döneminde gözlemlenen tedavi etkisi, nöbet görmeyen olarak sınıflandırılan eslikarbazepin asetat hastalarının % 64,7 ve karbamazepin kontrollü salım hastalarının % 70,3'ünde 1 yıldan uzun süre korunmuştur (ortalama risk farkı % -5,46, % 95 güven aralığı :[-11,88; 0,97]). Olay analizine (Kaplan-Meier analizi ve Cox regresyonu) kadar geçen zamana dayalı yapılan tedavi başarısızlığı (nöbet riski) analizinde, değerlendirme süresi sonunda nöbet riskinin Kaplan-Meier değerleri karbamazepin ile 0,06 ve eslikarbazepin asetat ile 0,12 bulunmuş ve 1 yılın sonunda karbamazepin ile 0,11 ve eslikarbazepin asetat ile 0,19'a ilave risk artışı olmuştur (p=0,0002).

1. yılda, advers reaksiyonlara veya etkililik olmayışına bağlı olarak gönüllülerin tedaviden çekilme olasılığı eslikarbazepin asetat için 0,26 ve karbamazepin kontrollü salımı için de 0,21'dir.

Monoterapiye geçiş olarak eslikarbazepin asetatın etkililiği, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 365 yetişkin hastada çift kör, randomize kontrollü 2 çalışma ile değerlendirilmiştir. Eslikarbazepin asetat günde bir kez uygulanan 1.200 mg ve 1.600 mg dozlarda denenmiştir. 10 haftalık monoterapi süresinin tamamında nöbet izlenmeme oranları bir çalışmada sırasıyla % 7,6 (1.600 mg) ve % 8,3 (1.200 mg), diğer çalışmada da % 10 (1.600 mg) ve % 7,4'tür (1.200 mg).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kısmi nöbetler için yardımcı tedavi olarak eslikarbazepin asetatın güvenliliği ve etkililiği, 72 yaşlıda (\geq 65 yaş) bir tane 26 haftalık süreli kontrollü olmayan çalışmada değerlendirilmiştir. Veriler, bu popülasyonda tedaviyle ortaya çıkan advers olayların insidansının (% 65,3) çift kör epilepsi çalışmalarına kayıtlı genel popülasyona (% 66,8) benzer olduğunu göstermektedir. Bireysel tedaviyle birlikte en sık ortaya çıkan advers olaylar baş dönmesi (gönüllülerin % 12,5'i), somnolans (% 9,7), yorgunluk, konvülziyon ve

hiponatremi (her biri % 8,3), nazofarenjit (% 6,9) ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (% 5,6). Çalışmaya başlayan 72 gönüllüden toplam 50'si, 26 haftalık tedaviy periyodunu tamamlamış olup, bu % 69,4'lük kalım oranına karşılık gelmektedir (yaşlılarda kullanımına ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı popülasyonda monoterapi rejimi ile ilgili mevcut veriler sınırlı sayıdadır. Monoterapi çalışmalarında 65 yaşın üzerinde yalnızca birkaç hasta (N=27) eslikarbazepin asetat ile tedavi edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kısmi başlangıçlı nöbetler için yardımcı tedavi olarak eslikarbazepin asetatın etkililiği ve güvenliliği, 6 ila 16 yaş arası çocuklarda (N=123) bir faz II çalışmada ve 2 ila 18 yaş arası çocuklarda bir faz III çalışmada değerlendirilmiştir (N=304). Her iki çalışma da sırasıyla 8 hafta (çalışma 208) ve 12 hafta (çalışma 305) idame süreli çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalardır. Çalışma 208'e 2 ilave takip eden uzun dönem, açık etiketli uzatma (Bölüm II'de 1 yıl, Bölüm III'de 2 yıl) ve çalışma 305'e 4 takip eden uzun dönem-açık etiketli uzatma periyotları (Bölüm II, III ve IV'te 1 yıl ve Bölüm V'de 2 yıl) dahil edilmiştir. Eslikarbazepin asetat, maksimum 1.200 mg/güne kadar 20 ve 30 mg /kg/gün dozlarında test edilmiştir. Hedef doz, çalışma 208'de 30 mg/kg/gün ve çalışma 305'te 20 mg/kg/gün idi. Dozlar, tolere edilebilirlik ve tedavi cevabına göre ayarlanabilir.

Faz II çalışmasının çift kör periyodunda, etkililiğin değerlendirilmesi ikincil bir hedeftir. Başlangıçtan idame süresine kadar standart nöbet sıklığında en küçük karelerin ortalamasında düşme, plaseboya (% -13,8) kıyasla eslikarbazepin asetat (% -34,8) ile anlamlı derecede ($p < 0.001$) daha fazla olmuştur. Eslikarbazepin asetat grubundaki kırk iki hasta (% 50,6) plasebo grubundaki 10 hastaya (% 25,0) göre daha anlamlı fark oluşturmuştur (standartize edilmiş nöbet sıklığında azalma ≥ 50), bu da anlamlı bir farkla sonuçlanmıştır ($p = 0,009$).

Faz III çalışmasının çift kör periyodunda, eslikarbazepin asetat (bazal değere karşı % -18,1) ile standart nöbet sıklığında en küçük karelerin ortalamasındadüşme plasebodan farklı olmuştur (başlangıca kıyasla % -8,6), ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p = 0,2490$). Eslikarbazepin asetat grubundaki kırk bir hasta (% 30,6) plasebo grubundaki 40 hastaya (% 31,0) kıyasla yanıt vermiştir (standart nöbet sıklığının ≥ 50 azalması), bu da anlamlı olmayan bir farkla sonuçlanmıştır ($p = 0,9017$). Faz III çalışması için *post-hoc* alt grup analizleri, yaş grupları ve 6 yaş üstü ile ve ayrıca doza göre yapılmıştır. 6 yaşın üzerindeki çocuklarda, plasebo grubundaki 29 hasta (% 30,2) yanıt verirken eslikarbazepin asetat grubundaki 36 hasta (% 35,0) yanıt vermiştir ($p = 0,4759$) ve standardize edilmiş nöbet sıklığında en küçük karelerin ortalamasında düşme, plasebo ile karşılaştırıldığında eslikarbazepin asetat grubunda daha yüksek olmuştur (% -24,4'e karşı -10,5); ancak % 13,9'lük fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,1040$). Çalışma 305'teki toplam % 39 hasta mümkün olan en yüksek doza titre edilmiştir (30 mg /kg/gün). Bunlar arasında 6 yaşında ve daha küçük hastalar hariç tutulduğunda, eslikarbazepin asetat ve plasebo grubundaki hastaların sırasıyla 14'ü (% 48,3) ve 11'i (% 30,6) yanıt vermiştir ($p = 0,1514$). Bu *post-hoc* alt grup analizlerinin sağlamlığı sınırlı olmakla birlikte, veriler etki büyüklüğünde yaşa ve doza bağlı bir artış olduğunu göstermektedir.

Faz III çalışmasının takip eden 1 yıllık açık etiketli uzatma çalışmasında (Bölüm II) (ITT grup hasta sayısı=225) toplam yanıt oranı % 46,7 (% 44,9'dan (1-4 hafta) % 57,5'e (>40 hafta) durmadan artışla) olmuştur. Toplam medyan standardize nöbet sıklığı 6.1'den (7,0'dan (1-4 hafta)) 4,0'a (>40 hafta) düşerek, başlangıç dönemine kıyasla % -46,7'lik medyan göreceli değişimle sonuçlanan olmuştur. Medyan göreceli değişim önceki plasebo (% -51,4) grubunda önceki ESL grubundan (% -40,4) daha büyük olmuştur. Alevlenmesi (≥ 25 artış) olan hastaların oranı başlangıç dönemine kıyasla % 14,2 olmuştur.

Takip eden 3 açık etiketli uzatma çalışmasında (ITT grup N=148), başlangıç Bölüm III-IV (örn. Bölüm II'nin son 4 haftası) ile kıyasla genel yanıt veren oranı % 26,6 olmuştur. Toplam medyan standardize nöbet sıklığı 2,4 oldu (başlangıç Bölüm III-V'e kıyasla % -22,9'luk medyan göreceli değişime sebep olarak). Part I'de genel medyan bağıl azalma ESL (% -25,8) verilen hastalarda plasebo (% -16,4) verilen hastalardan daha fazla olmuştur. Alevlenmesi (\geq % 25 artış) olan hastaların genel oranı başlangıç bölüm III-V'e kıyasla % 25,7 olmuştur.

Çalışmanın Bölüm I ve II'sini tamamlayan 183 hastanın 152'si Bölüm III'e dahil edilmiştir. Bunlardan 65 hasta çalışmanın çift körlü bölümünde ESL almış, 87 hasta plasebo almıştır. 14 hasta (% 9,2) bölüm V boyunca ESL ile açık etiketli çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmanın herhangi bir bölümü süresince bırakma için en yaygın sebep sponsor talebi olmuştur (bölüm III'de 30 hasta [bölüm III'e katılan hastaların % 19,7'si], bölüm IV'te 9 hasta [bölüm IV'e katılan hastaların % 9,6'sı] ve bölüm V'te 43 hasta [bölüm V'e katılan hastaların % 64,2'si]).

Açık etiketli kontrolsüz çalışma verilerindeki sınırlamalar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın açık etiketli bölümlerinde eslikarbazepin asetata uzun dönem yanıt genel olarak devam etmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, kısmi başlangıç nöbetleri olan epilepsi tedavisinde çocuk popülasyonunun bir veya daha fazla alt kümesinde ZEBİNIX ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Eslikarbazepin asetat büyük ölçüde eslikarbazepine dönüşür. Eslikarbazepin asetatın plazma düzeyleri, oral uygulamayı takiben genellikle ölçüm sınırının altında kalır. Eslikarbazepin C_{maks} 'a doz sonrası 2. ila 3. saatlerde (t_{maks}) erişilir. Biyoyararlanım, idrarda geri kazanılan metabolit miktarı bir eslikarbazepin asetat dozunun % 90'ından fazlasına tekabül ettiği için, yüksek olarak kabul edilebilir.

Eslikarbazepinin biyoyararlanımı (EAA ve C_{maks}), elma sosuyla karıştırılarak oral yoldan alınan ezilmiş tabletle, su ile alınan bütün tablet karşılaştırıldığında benzerdir.

Dağılım:

Eslikarbazepinin plazma proteinlerine bağlanması nispeten düşük olup (<% 40), konsantrasyondan bağımsızdır. *In vitro* çalışmalar, plazma proteinlerine bağlanmanın varfarin, diazepam, digoksin, fenitoin ve tolbatumid varlığından anlamlı olarak etkilenmediğini göstermiştir. Varfarin, diazepam, digoksin, fenitoin ve tolbutamide bağlanma, eslikarbazepin varlığından anlamlı olarak etkilenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Eslikarbazepin asetat, hidrolitik ilk geçiş metabolizması ile hızla ve büyük ölçüde başlıca aktif metaboliti eslikarbazepine metabolize olur. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 20-24 saatlik etkili bir yarılanma ömrü ile tutarlı olarak günlük tek doz uygulamanın 4 ila 5. gününde ulaşılır. Sağlıklı gönüllülerde ve epileptik erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda eslikarbazepinin görünür yarılanma ömrü sırasıyla 10-20 saat ve 13-20 saattir. Plazmadaki minör metabolitler aktif oldukları gösterilen R-likarbazepin ve oksakarbazepin ile

eslikarbazepin asetatın glukuronik asit konjugatları, eslikarbazepin, R-likarbazepin ve okskarbazepindir.

Eslikarbazepin asetat kendi metabolizmasını veya klerensini etkilememektedir.

Eslikarbazepin zayıf bir CYP3A4 indükleyicisidir ve CYP2C19'u (Bölüm 4.5'te belirtildiği gibi) inhibe edici özelliklere sahiptir.

Taze insan hepatositlerinde eslikarbazepin ile yapılan çalışmalarda UGT1A1 aracılı glukuronidasyonun hafif indüksiyonu gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Eslikarbazepin asetatın metabolitleri sistemik dolaşımdan başlıca renal yol ile değişmemiş ve glukuronid konjugatları şeklinde atılır. Toplamda eslikarbazepin ve glukuronidi, idrarla atılan toplam metabolitlerin %90'ından fazlasına karşılık gelir; yaklaşık 2/3'ü değişmemiş formda ve 1/3'ü ise glukuronid konjugatıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Eslikarbazepin asetatın farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda, 400-1.200 mg aralığında doğrusal ve doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda (65 yaş üzeri):

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

Böbrek bozukluğunda:

Eslikarbazepin asetat metabolitleri sistemik dolaşımdan başlıca renal atılımla elimine edilir. Hafif ila şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışma, klerensin renal fonksiyona bağımlı olduğunu göstermiştir. ZEBİNİX ile tedavi sırasında kreatinin klerensi <60 mL/dk olan yetişkin ve 6 yaşın üzerindeki çocuk hastalarda doz ayarlaması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

2 ila 6 yaş arası çocuklarda eslikarbazepin asetat kullanılması önerilmez. Bu yaşta eliminasyon sürecinin gerçek etkinliği henüz olgunlaşmamıştır.

Hemodiyaliz, eslikarbazepin asetat metabolitlerini plazmadan uzaklaştırır.

Karaciğer bozukluğunda:

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

Eslikarbazepin asetatın farmakokinetiği, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Cinsiyet:

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

Pediyatrik popülasyon

Yetişkinlere benzer şekilde, eslikarbazepin asetat büyük ölçüde eslikarbazepine dönüştürülür. Eslikarbazepin asetatın plazma düzeyleri, oral uygulamayı takiben genellikle ölçüm sınırının altında kalır. Eslikarbazepin C_{maks} , dozdan 2 ila 3 saat sonra (t_{maks}) elde edilir. Vücut ağırlığının, dağılım hacmi ve klerens üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, eslikarbazepin asetatın klerensi ile ilgili olarak ağırlıktan bağımsız olarak yaşın bir etkisinin olduğu özellikle en genç yaş grubu (2-6 yaş) için, göz ardı edilemez.

6 yaş ve altı çocuklar

Popülasyon farmakokinetikleri, 6 yaşın üzerindeki çocuklardaki 20 ve 30 mg'lık terapötik dozlara eşdeğer maruziyetlerin elde edilmesi için, 2 ila 6 yaş arasındaki çocukların alt grubunda, 27,5 mg/kg/gün ve 40 mg/kg/gün dozlarının gerekli olduğunu göstermektedir.

6 yaşın üzerindeki çocuklar

Popülasyon farmakokinetikleri, 20 ila 30 mg/kg/gün eslikarbazepin asetat alan 6 yaşın üzerindeki çocuklar ile günde bir kez 800 mg ve 1.200 mg eslikarbazepin asetat alan yetişkinlerde benzer eslikarbazepin maruziyetinin gözlendiğini ortaya koyar (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sıçanlarda yapılan tekrarlayan doz-toksisite çalışmalarında nefrotoksisiteye ilişkin kanıtlar bulunmuştur; ancak aynı durum fareler veya köpeklerle yapılan çalışmalarda gözlenmemiş olup, bu türlerdeki spontan kronik progresif nefropati alevlenmesi ile tutarlıdır.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında, karaciğerde sentrilobüler hipertrofi görülmüş olup, farelerde yapılan karsinogenite çalışmalarında karaciğer tümör sıklığında artış görülmüştür; bu bulgular hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonuyla uyumludur, bu etki eslikarbazepin asetat kullanan hastalarda gözlenmemiştir.

Genç hayvan çalışmaları

Genç köpeklerde tekrarlayan doz çalışmalarında toksisite profili yetişkin hayvanlarda gözlemlenen ile kıyaslanabilir. 10 aylık çalışmada yüksek-dozda dişilerde, yavrularda eslikarbazepine klinik maruziyet düzeylerinden daha düşük maruziyet düzeylerinde kemik mineral içeriği, lumbar vertebra ve/veya femurda kemik alanı ve/veya kemik mineral yoğunluğunda azalmalar gözlemlenmiştir.

Eslikarbazepin asetat genotoksisite çalışmaları insanlar için hiç bir özel bir tehlikeyi işaret etmemektedir.

Dişi sıçanlarda fertilitte bozukluğu gözlenmiştir; fare fertilitte çalışmasında görülen implantasyonlar ve canlı embriyo sayısındaki azalmalar, dişi fertilitesi üzerindeki etkileri de gösterebilir, ancak corpora lutea sayıları değerlendirilmemiştir. Eslikarbazepin asetat sıçan veya tavşanda teratojenik değildir, fakat farede iskelet anormalliklerine neden olmuştur. Fare, sıçan ve tavşanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmalarında maternal toksik dozlarda kemikleşmede gecikme, fetal ağırlıklarda azalma, minör iskelet ve iç organ bozukluklarında

artış gözlenmiştir. Fare ve sıçanlarda yapılan peri/postnatal çalışmalarda F1 neslinin cinsel gelişiminde bir gecikme gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon
Kroskarmelloz sodyum
Saf su*
Magnezyum stearat

*Bitmiş üründe görülmemektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20, 30, 60 ya da 90 tablet içeren karton kutularda PVC/Aluminyum 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TRPharm İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Kanyon Ofis Bloğu. No:185 K:14
34394 Levent-Şişli/İSTANBUL
Tel: 0 212 386 31 52
Faks: 0 212 355 13 80

8. RUHSAT NUMARASI

2019/564

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-