

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEBİNİX 400 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 400 mg eslikarbazepin asetat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzü oyma 'ESL 400' baskılı ve diğer yüzü çentikli, beyaz daire biçiminde, iki tarafı dışbükey tablettir. Çentik sadece yutmayı kolaylaştırmak üzere daha kolay kırmak için olup, tableti eşit dozlara bölmemektedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ZEBİNİX sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmi başlangıçlı nöbetler yaşayan erişkinlerde yardımcı tedavi olarak endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### *Erişkinler*

ZEBİNİX mevcut antikonvülzan 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 1,200 mg'a artırılabilir (bkz., bölüm 5.1).

##### Uygulama şekli:

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

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği 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: başlangıç dozu 200 mg/gün, ya da 2 hafta boyunca gün aşırı 400 mg'lık ilk dozu takiben günde bir kez 400 mg'lık doz. Bununla birlikte, bireysel yanıtlara göre doz artırılabilir.

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

**Karaciğer yetmezliği:**

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

Eslikarbazepin asetatın farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz., bölüm 4.4 ve bölüm 5.2) ve bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Eslikarbazepin asetatın güvenliliği ve etkililiği çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda henüz belirlenmemiştir. Bilgi bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon (65 yaş üzeri):**

Eslikarbazepin asetatın bu hastalarda kullanımı ile ilgili güvenlik verileri kısıtlı olduğundan geriatrik hastaların tedavisinde dikkat gösterilmelidir.

**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 ve somnolans gibi kaza sonucu yaralanmanın meydana gelmesini artırabilen bazı santral sinir sistemi advers reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.

**Oral kontraseptifler**

Eslikarbazepin asetat hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir. ZEBİNİX kullanırken hormonal olmayan ek kontrasepsiyon formları önerilmektedir (bkz., bölüm 4.5 ve bölüm 4.6).

**Diğer uyarılar ve önlemler**

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

Eslikarbazepin asetatın okskarbazepin ile eşzamanlı kullanımı, aktif metabolitlerine aşırı maruziyete yol açabileceğinden önerilmemektedir.

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

#### Kütanöz reaksiyonlar

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 veya semptomları gelişirse, eslikarbazepin asetat bırakılmalıdır.

HLA-B\* 1502 alleli - Han Çinli, Tayland kökenli ve diğer Asyalı popülasyonlarda Han Çinli ve Tayland kökenli HLA-B\* 1502 aleline sahip kişilerde karbamazepin ile tedavide Stevens-Johnson sendromu (SJS) olarak bilinen şiddetli kütanöz reaksiyonların gelişme riski 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 orijinli hastalarda HLA-B\* 1502 allel testi pozitif yanıt verirse, eslikarbazepin asetat kullanılması, sağlanacak yararların riskleri geçeceğinin düşünüldüğü durumlarda göz önünde bulundurulabilir.

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

HLA-B\* 1502 allelinin prevalansı örneklenen örn., Avrupa kökenli, Afrikalı, Hispanik popülasyonlarda ve Japonlar'da ve Koreliler'de göz ardı edilebilir düzeydedir (<%1).

#### 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 reaksiyonlar (çoğunlukla şiddeti daha az) riskini, genel popülasyonda %5.0 olan değerden Avrupa kökenli kişilerde %26.0'a yükseltebilirken, yokluğu ise riski %5.0'dan %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 %1.2'sinde advers reaksiyon olarak hiponatremi bildirilmiştir. Hiponatremi çoğu vakada asemptomatiktir; ancak bazı durumlarda nöbetlerin kötüleşmesi, konfüzyon, azalmış bilinç düzeyi 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) eşzamanlı 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 kullanımını bırakılmalıdır.

#### PR aralığı

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 eşzamanlı tıbbi ürünleri alırken dikkat gösterilmelidir.

#### Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği 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.

#### Karaciğer yetmezliği

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik veriler sınırlı olduğundan ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik ve klinik veriler yetersiz olduğundan 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 zayıf bir CYP3A4 ve UDP-glukuronil transferazların indükleyicisidir. *In vivo* eslikarbazepin, başlıca CYP3A4 ile metabolize edilerek elimine edilen tıbbi ürünlerin (örn., Simvastatin) metabolizması üzerinde indükleyici bir etki göstermektedir. Dolayısıyla eslikarbazepin asetat 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 düzeyine ulaşmak 2 ila 3 hafta alabilmektedir. Bu zaman gecikmesi, ZEBİNİX ile eşzamanlı olarak uygulandığında doz ayarlaması gerektiren diğer tıbbi ürünlerden hemen önce veya onlarla kombinasyon halinde kullanıldığında dikkate alınmalıdır. Eslikarbazepin CYP2C19 açısından inhibe edici özelliklere sahiptir. Dolayısıyla yüksek eslikarbazepin asetat dozları başlıca CYP2C19 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., Fenitoin) 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-epoksida maruziyette herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir. Karbamazepin ile eşzamanlı kullanılıyorsa, bireysel yanıtı dayalı olarak eslikarbazepin asetat dozunun artırılması gerekebilir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular karbamazepin ile eşzamanlı tedavinin şu advers reaksiyonlara ilişkin riski artırdığını göstermiştir: diplopi, anormal koordinasyon ve sersemlik. 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, eslikarbazepin asetat 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 (lamotrijin maruziyeti %15 azalmıştır) olduğunu, sonuç olarak doz ayarlamalarının gerekmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, bireyler arası çeşitlilik nedeniyle etki bazı bireylerde klinik olarak anlamlı olabilir.

Topiramamat

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg ve topiramamatın eşzamanlı olarak uygulanması eslikarbazepine maruziyette anlamlı bir değişiklik göstermemiştir; ancak büyük olasılıkla topiramamata ilişkin azalmış bir biyoyararlanım nedeniyle topiramamata maruziyette %18'lik bir azalma olmuştur. 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 kontraseptifler

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 göstermiştir. 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.

Rosuvastatin

Günde bir kez 1,200 mg eslikarbazepin asetat ile eşzamanlı uygulandığında, sağlıklı gönüllülerde sistemik maruziyette ortalama %36-39'luk bir düşüş olmuştur. Bu düşüşün mekanizması bilinmemektedir; ancak rosuvastatinin tek başına ya da metabolizmasının indüklenmesi ile kombinasyon halinde taşıyıcı aktivitesine olan müdahaleye bağlı olabilir. Maruziyet ve ilaç aktivitesi arasındaki ilişki belirli olmadığından, tedaviye yanıtın (örn., kolesterol düzeyleri) takip edilmesi önerilmektedir.

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. Bununla birlikte 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 kontraseptifler ile advers olarak etkileşime girer. Bu nedenle tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra son menstrüel siklusun 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 açabileceğinden, 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 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 antenatal tanı önerilebilir.

### **Yenidoğan çocukta**

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

### **Laktasyon dönemi**

Eslikarbazepin asetatın insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, eslikarbazepinin anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Emzirilen çocuğa karşı bir risk olasılığı dışlanamayacağından, eslikarbazepin asetat 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 bildirilenler yarık dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir. Çoklu antiepileptik tıbbi ürün tedavisi monoterapiden 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 reaksiyonlar açısından sıçanlar ve fareler üzerinde değerlendirilmiştir. Erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan bir fertilite çalışmasında, eslikarbazepin asetatın dişi fertilitesinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir fertilite çalışmasında, embriyolarda gelişimsel etkiler gözlenmiştir; ancak, bu etkiler daha düşük *corpus luteum* sayımlarından da kaynaklanmış ve bu nedenle fertilitede bozulma göstermiştir. Farelerde

majör anormalliklerin genel insidansı ve majör iskelet anormallikleri için insidans 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 bozulabileceği açıklanmalı ve bu tarz aktiviteleri yerine getirme yeteneklerinin etkilenmediği belirlenene kadar bunlardan uzak durmaları tavsiye edilmelidir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti

Kısmi başlangıçlı nöbetleri olan 1,842 erişkin hastayı (eslikarbazepin asetat ile tedavi edilen 1,282 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 560) içeren plasebo kontrollü çalışmalarda, eslikarbazepin asetat ile tedavi edilen hastaların %50.7'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %27.7'si advers reaksiyonlar yaşamıştır.

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

ZEBİNİX için tanımlanan riskler çoğunlukla sınıfı ile ilişkili, doza bağlı istenmeyen etkilerdir. Erişkin epileptik hastalarla yürütölen klinik çalışmalarda gerek plasebo gerekse eslikarbazepin asetat gruplarında bildirilen tedavi kaynaklı en yaygın advers reaksiyonlar sersemlik hali, somnolans, baş ağrısı ve bulantıdır. Tedavi kaynaklı advers reaksiyonların büyük çoğunluğu tüm tedavi gruplarında gönüllülerin  $\leq 3\%$  ünde bildirilmiştir.

##### Advers reaksiyonlar

Aşağıdaki listede, tüm Eslikarbazepin asetat güvenlilik veritabanı üzerinde yapılan gözden geçirme doğrultusunda tanımlanan advers reaksiyonların tamamı Sistem Organ Sınıfına ve sıklığa göre sunulmaktadır. İlk gözden geçirme, Eslikarbazepin asetat grubunun tamamındaki çift kör epilepsi çalışmalarında, tedavi ile ortaya çıkan advers olaylar göz önünde bulundurulurak gerçekleştirilmiştir. Şunlar da göz önünde bulundurulmuştur: plaseboya oranla daha yüksek insidans oranları, şiddet, ciddiyet düzeyi ve her bir olgu için ayrı nedensellik değerlendirmesi, Eslikarbazepin asetat farmakolojisi ile uyum ve açık etiketli fazlardan elde edilen veriler ile pazarlama sonrası güvenlilik verileri.

Advers reaksiyonların sınıflandırılması için şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ). Her bir sıklık kategorisi içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sunulmaktadır.

##### **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:

Hiponatremi, iştah azalması

Yaygın olmayan:

Elektrolit dengesizliği, dehidratasyon, hipokloremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın:

İnsomnia

Yaygın olmayan:

Apati, depresyon, sinirlilik, ajitasyon, irritabilite, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, konfüzyon durumu, duygu durum değişiklikleri, ağlama, psikomotor retardasyon, psikotik bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:

Sersemlik, 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 bozuklukları 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

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, cilt bozukluğu, pruritus

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Miyalji, kemik metabolizması bozukluğu, kas zayıflığı, ekstremitelerde ağrı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan:

İdrar yolu enfeksiyonu

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın:

Yorgunluk, yürüme bozukluğu, asteni

Yaygın olmayan:

Kırıklık, titreme, periferik ödem

## **Ölçülen parametrelere etkisi**

Yaygın olmayan:

Azalmış kan basıncı, azalmış vücut ağırlığı, artmış kan basıncı, azalmış kan sodyum düzeyi, azalmış kan klorür düzeyi, osteokalsin artışı, azalmış hematokrit, azalmış hemoglobin, artmış transaminazlar

## **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın olmayan:

İlaç zehirlenmesi, düşme, termal yanık

## **Seçili advers reaksiyonların tanımlanması**

### *Göz ve sinir sistemi hastalıkları*

Plasebo kontrollü çalışmalarda karbamazepin ve eslikarbazepin asetat ile eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda şu advers reaksiyonlar gözlenmiştir: 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), bkz. bölüm 4.5.

### *PR aralığı*

Eslikarbazepin asetat kullanımı 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 daha yüksek derece AV bloğu görülmemiştir.

### *Sınıfla ilişkili advers reaksiyonlar*

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

Yapısal olarak ilişkili antiepileptik ilaçlar olan karbamazepin ve okskarbazepin ile uzun süreli tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar bildirilmiştir. Kemik metabolizmasının hangi mekanizma ile etkilendiği tanımlanmamıştır.

### *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 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 mekanizmaları bilinmemektedir. Bununla birlikte, *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, kişilerde antikonvülzan etkililiği öngören klinik dışı modellerde nöbetlerin gelişimini önlemiştir. İnsanlarda, eslikarbazepin asetatın farmakolojik etkinliği başlıca aktif metabolit eslikarbazepin aracılığıylaadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Eslikarbazepin asetatın etkililiği ve güvenliliği 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 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 eslikarbazepin asetat 800 mg ve günde bir kez 1,200 mg 12 haftalık bir idame periyodunda nöbet sıklığını azaltma açısından plasebodan anlamlı olarak daha etkilidir. Faz III çalışmalarında nöbet sıklığında  $\geq$ %50'lik azalmaya (1581 analiz edilmiş) sahip gönüllü yüzdesi günde bir kez plasebo için %19.3, eslikarbazepin asetat 400 mg için %20.8, eslikarbazepin asetat 800 mg için %30.5 ve eslikarbazepin asetat 1,200 mg için %35.3 olarak belirlenmiştir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim:

Eslikarbazepin asetat geniş ölçüde eslikarbazepine dönüşür. Eslikarbazepin asetatın plazma düzeyleri, oral uygulamayı takiben genellikle miktar tayini sınırının altında kalır. Eslikarbazepin  $t_{maks}$ 'a doz sonrası 2. ila 3. saatlerde erişilir. 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 saattir. Plazmadaki minör metabolitler aktif oldukları gösterilen R-likarbazepin ve oksakarbazepin, ile eslikarbazepin asetat glukuronik asit konjugatları, eslikarbazepin, R-likarbazepin ve oksakarbazepindir.

Eslikarbazepin asetat kendi metabolizmasını veya klerensini etkilememektedir.

Eslikarbazepin zayıf bir CYP3A4 indükleyicisidir ve CYP2C19 açısından (bölüm 4.5'te belirtildiği gibi) inhibe edici özellikleri vardır.

Taze insan hepatositlerinde eslikarbazepin ile yapılan çalışmalarda UGT1A1'in hafif indüksiyonu aracılı glukuronidasyon 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 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/d olan yaşlı hastalarda etkilenmemektedir (bkz., bölüm 4.2).

##### Böbrek yetmezliğinde:

Eslikarbazepin asetat metabolitleri sistemik dolaşımdan başlıca renal atılımla elimine edilir. Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği 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 yetmezliği olan hastalarda çoklu oral dozlardan sonra değerlendirilmiştir. Orta şiddette karaciğer yetmezliği eslikarbazepin asetat farmakokinetiğini etkilememiştir. Hafif ila

orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz., bölüm 4.2).

Eslikarbazepin asetatin farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

#### Cinsiyet:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

Sıçanlarda yapılan tekrar eden doz-toksosite çalışmalarında nefrotoksositeye ilişkin kanıtlar gözlenmiştir; ancak aynı durum fareler veya 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 görülmüştür; bu bulgular eslikarbazepin asetate kullanan hastalarda gözlenmemiş bir etki olan hepatik mikrozomal enzimlere ilişkin bir indüksiyonla tutarlıdır.

Eslikarbazepin asetate ile genotoksosite çalışmaları insanlar için özel bir tehlikeyi işaret etmemektedir.

## **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**

7, 14 ya da 28 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

İDE İlaç Ruhsatlandırma, Biyofarmasötik, Danışmanlık, Eğt. ve Müm. Hizmetleri, 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**

136/38

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**