

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, con una longitud de 11 mm, de color blanco, con la leyenda “ESL 200” grabada en una de las caras y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zebinix está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad

La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se puede realizar una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, pueden triturarlos y mezclarlos con agua o comidas blandas, como compota de manzana, inmediatamente antes de su uso para la administración oral.

Cambio de presentación (formulación)

En función de los datos comparativos de biodisponibilidad entre la formulación de comprimidos y la suspensión, se puede hacer el cambio de los pacientes de una formulación a otra.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Zebinix se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Zebinix en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Zebinix. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Zebinix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Zebinix no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B *1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A *3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A*3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A*3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5 % de los pacientes tratados con Zebinix. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Zebinix, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Zebinix justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Zebinix. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la

exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero si una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto.

Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias

individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad sección 5.3). Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción). El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Zebinix. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zebinix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Zebinix son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Zebinix en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos

Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección 4.5.

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Zebinix en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad

farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1.703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción $\geq$ al 50% (1581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue de 19,3% para placebo, 20,8% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 35,3% para acetato de eslicarbazepina 1.200 mg al día.

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia en un estudio, doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), que involucra a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 800 mg, 1.200 mg y 1.600 mg, una vez al día. Las dosis del comparador activo, carbamazepina de liberación controlada, fueron 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados a la dosis más baja y solo si se producía una convulsión se escalaban al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes fueron tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6%) permanecieron en la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5%) permanecieron en la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0%) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de eficacia primario, en el que los abandonos se consideraron como no respondedores el 71,1 % de los sujetos fueron clasificados como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y 75,6 % en el grupo de carbamazepina de liberación controlada, durante el período de evaluación de 26 semanas (diferencia de riesgo promedio -4,28%, intervalo de confianza del 95%: [-10,30; 1,74]. El efecto del tratamiento observado durante el período de evaluación de 26 semanas se mantuvo durante un año de tratamiento en el 64,7% de los sujetos con acetato de eslicarbazepina y el 70,3 % de los sujetos con carbamazepina de liberación controlada, clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46%, intervalo de confianza del 95%: [-11,88; 0,97]. En el análisis de fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta evento (análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox), las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de convulsiones al final del período de evaluación fueron 0,06 con carbamazepina y 0,12 con acetato de eslicarbazepina y al término de 1 año con un aumento del riesgo adicional de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina ($p = 0,0002$).

Al año, la probabilidad de que los sujetos se retiraran debido a reacciones adversas o falta de eficacia fue de 0,26 para el acetato de eslicarbazepina y de 0,21 para la carbamazepina de liberación controlada.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como conversión a monoterapia se evaluó en dos estudios, aleatorizados controlados y doble ciego, en 365 pacientes adultos con crisis de inicio parcial. El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas libre de crisis durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron de 7,6% (1.600 mg) y 8,3% (1.200 mg) en un estudio y 10,0% (1.600 mg) y 7,4% (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de edad avanzada fueron evaluadas en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 pacientes de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años). Los datos muestran que en esta población la incidencia de reacciones adversas (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más

frecuentes fueron mareo (12,5% de los sujetos), somnolencia (9,7%), fatiga, convulsión e hiponatremia (8,3 % cada una), nasofaringitis (6,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%). Un total de 50, de los 72 sujetos que iniciaron el estudio, completaron el período de tratamiento de 26 semanas lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4% (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

Hay datos limitados disponibles de la pauta en monoterapia, en población de edad avanzada. Solo unos pocos sujetos (N = 27) mayores de 65 años fueron tratados con acetato de eslicarbazepina en el estudio de monoterapia.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en niños fue evaluada en un estudio fase II con niños de entre 6 a 16 años (N=123) y en un estudio fase III con niños de 2 a 18 años (N=304). Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo con una duración de mantenimiento de 8 semanas (estudio 208) y 12 semanas (estudio 305), respectivamente. El Estudio 208 incluyó 2 extensiones posteriores adicionales en abierto a largo plazo (de 1 año en la parte II y de 2 años en la parte III) y el Estudio 305 incluyó adicionalmente 4 extensiones posteriores en abierto a largo plazo (de 1 año en las Partes II, III y IV y de 2 años en la Parte V). La dosis de acetato de eslicarbazepina estudiada fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. En el estudio 208 la dosis evaluada fue 30 mg/kg/día y en el estudio 305, 20 mg/kg/día. Las dosis pudieron ser ajustadas de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento.

En el periodo doble ciego del estudio fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada desde el valor basal al periodo de mantenimiento fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con acetato de eslicarbazepina (-34,8%) en comparación con el placebo (-13,8%). Cuarenta y dos pacientes (50,6%) en el grupo de eslicarbazepina acetato en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa ($p = 0,009$).

En el periodo doble ciego del estudio fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18,1% respecto al valor basal) fue diferente a placebo (-8,6% respecto al valor basal), pero no estadísticamente significativa ($p = 0,2490$). Cuarenta y un pacientes (30,6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 40 pacientes (31,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), resultando en una diferencia no significativa ($p = 0,9017$). Se llevaron a cabo análisis *post-hoc* de subgrupos del estudio de fase III por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con 29 pacientes (30,2%) en el grupo placebo fueron respondedores ($p=0,4759$) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con el placebo (-24,4% frente -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9 % no fue estadísticamente significativa ($p=0,1040$). Un total del 39 % de pacientes en el estudio 305 fue ajustado hasta la dosis máxima permitida (30 mg/Kg/día). Entre estos, cuando se excluyen los pacientes con seis años o menos, 14 (48,3%) y 11 (30,6%) de los pacientes del grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores ($p=0,1514$). Aunque la robustez de este análisis *post-hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

En la posterior extensión en abierto de 1 año (Parte II) del estudio fase III (población ITT N=225) la tasa total de pacientes que respondieron fue 46,7% (incrementándose de 44,9% (semanas 1-4) a 57,5% (semanas > 40)). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1-4) a 4,0 (semanas >40)), dando como resultado un cambio relativo de la mediana en comparación con el período basal de -46,7%. El cambio relativo de la mediana fue mayor en el anterior grupo placebo (-51,4%) que en el anterior grupo ESL (-40,4%). La proporción de pacientes con exacerbaciones (aumento de $\geq 25\%$) en comparación con el período basal fue del 14,2%.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que respondieron fue del 26,6% cuando se comparó con las Partes III–V basales (es decir, las últimas 4

semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 2,4 (dando como resultado un cambio relativo de la mediana de la parte III-V basal de -22,9%). La mediana de la disminución relativa general en la Parte I fue mayor en los pacientes tratados con ESL (-25,8%) que en los pacientes tratados con placebo (-16,4%). La proporción total de pacientes con exacerbaciones (incremento de $\geq 25\%$) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%).

De los 183 pacientes que finalizaron las partes I y II del estudio, 152 pacientes fueron incluidos en la parte III. De estos, 65 pacientes habían recibido ESL y 87 pacientes habían recibido placebo durante la parte de doble ciego del estudio. 14 pacientes (9,2%) finalizaron el tratamiento abierto con ESL en la parte V. El motivo más común de retirada en cualquier parte del estudio fue la solicitud del promotor (30 pacientes en la parte III [19,7% de los pacientes que entraron en la parte III], 9 en la parte IV [9,6% de los pacientes que entraron en la parte IV], y 43 en la parte V [64,2% de los pacientes que entraron en la parte V]).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, en general se mantuvo la respuesta a largo plazo a acetato de eslicarbazepina en las partes en abierto del estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zebinix en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) de la eslicarbazepina administrada oralmente como un comprimido triturado mezclado en compota de manzana y administrada con agua es comparable con la de un comprimido entero.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en la sección 4.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónico. En total, la eslicarbazepina y su glucurónico corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónico.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1.200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

Población pediátrica

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es mayoritariamente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y aclaramiento. Además, no se puede excluir, respecto al aclaramiento de acetato de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más joven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años, se requieren dosis de 27,5 mg/Kg/día y 40 mg/Kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/Kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años de edad

La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina comparable entre niños mayores de 6 años de edad con 20 y 30 mg/kg/día y adultos con 800 y 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. Se observaron, en el estudio de 10 meses, descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur de animales hembras tratadas a altas dosis, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó alteración de la fertilidad en las ratas hembras; se vieron disminuciones en implantaciones y embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón lo que también puede indicar efectos sobre la fertilidad femenina, sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, peso fetal reducido, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios peri / posnatales en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/Aluminio, embalados en cajas de cartón de 20 o 60 comprimidos.

Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, envasados en cajas de cartón de 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/021-023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 abril 2009

Fecha de la última renovación: 22 enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos circulares biconvexos, con un diámetro de 11 mm, de color blanco, con la leyenda “ESL 400” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zebinix está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida

por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad

La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se puede realizar una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, pueden triturarlos y mezclarlos con agua o comidas blandas, como compota de manzana, inmediatamente antes de su uso para la administración oral.

Cambio de presentación (formulación)

En función de los datos comparativos de biodisponibilidad entre la formulación de comprimidos y la suspensión, se puede hacer el cambio de los pacientes de una formulación a otra.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Zebinix se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Zebinix en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Zebinix. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Zebinix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Zebinix no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B * 1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A * 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Zebinix. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Zebinix, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Zebinix justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Zebinix. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la

exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural.. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto.

Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias

individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad sección 5.3). Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción). El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Zebinix. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zebinix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Zebinix son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Zebinix en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía,	

			depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos		Náuseas,	Estreñimiento,	Pancreatitis

gastrointestinales		vómitos, diarrea	dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas,			Toxicidad medicamentosa,	

intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caída, quemadura térmica	
---	--	--	--------------------------	--

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección 4.5.

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Zebinix en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1.703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilepticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción $\geq$ al 50% (1581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue de 19,3% para placebo, 20,8% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 35,3% para acetato de eslicarbazepina 1.200 mg al día.

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia en un estudio, doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), que involucra a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 800 mg, 1.200 mg y 1.600 mg, una vez al día. Las dosis del comparador

activo, carbamazepina de liberación controlada, fueron 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados a la dosis más baja y solo si se producía una convulsión se escalaban al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes fueron tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6%) permanecieron en la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5%) permanecieron en la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0%) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de eficacia primario, en el que los abandonos se consideraron como no respondedores el 71,1 % de los sujetos fueron clasificados como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y 75,6 % en el grupo de carbamazepina de liberación controlada, durante el período de evaluación de 26 semanas (diferencia de riesgo promedio -4,28%, intervalo de confianza del 95%: [-10,30; 1,74]. El efecto del tratamiento observado durante el período de evaluación de 26 semanas se mantuvo durante un año de tratamiento en el 64,7% de los sujetos con acetato de eslicarbazepina y el 70,3 % de los sujetos con carbamazepina de liberación controlada, clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46%, intervalo de confianza del 95%: [-11,88; 0,97]. En el análisis de fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta evento (análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox), las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de convulsiones al final del período de evaluación fueron 0,06 con carbamazepina y 0,12 con acetato de eslicarbazepina y al término de 1 año con un aumento del riesgo adicional de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina ($p = 0,0002$).

Al año, la probabilidad de que los sujetos se retiraran debido a reacciones adversas o falta de eficacia fue de 0,26 para el acetato de eslicarbazepina y de 0,21 para la carbamazepina de liberación controlada.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como conversión a monoterapia se evaluó en dos estudios, aleatorizados, controlados y doble ciego, en 365 pacientes adultos con crisis de inicio parcial. El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas libre de crisis durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron de 7,6% (1.600 mg) y 8,3% (1.200 mg) en un estudio y 10,0% (1.600 mg) y 7,4% (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de edad avanzada fueron evaluadas en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). Los datos muestran que en esta población la incidencia de reacciones adversas (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes fueron mareo (12,5% de los sujetos), somnolencia (9,7%), fatiga, convulsión e hiponatremia (8,3 % cada una), nasofaringitis (6,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%). Un total de 50, de los 72 sujetos que iniciaron el estudio, completaron el período de tratamiento de 26 semanas lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4% (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

Hay datos limitados disponibles, de la pauta en monoterapia, en población de edad avanzada. Solo unos pocos sujetos ($N = 27$) mayores de 65 años fueron tratados con acetato de eslicarbazepina en el estudio de monoterapia.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en niños fue evaluada en un estudio fase II con niños de entre 6 a 16 años ($N=123$) y en un estudio fase III con niños de 2 a 18 años ($N=304$). Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo con una duración de mantenimiento de 8 semanas (estudio 208) y 12 semanas (estudio 305), respectivamente. El Estudio 208 incluyó 2 extensiones posteriores adicionales en abierto a largo plazo (de 1 año en la parte II y de 2 años en la parte III) y el Estudio 305 incluyó adicionalmente 4 extensiones posteriores en abierto a largo plazo (de 1 año en las Partes II, III y IV y de 2 años en la Parte V). La dosis de acetato de eslicarbazepina estudiada fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. En el estudio 208 la dosis evaluada fue 30 mg/kg/día y en el estudio 305, 20 mg/kg/día. Las dosis pudieron ser ajustadas de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento.

En el periodo doble ciego del estudio fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada desde el valor basal al periodo de mantenimiento fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con acetato de eslicarbazepina (-34,8%) en comparación con el placebo (-13,8%). Cuarenta y dos pacientes (50,6%) en el grupo de eslicarbazepina acetato en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa ($p = 0,009$).

En el periodo doble ciego del estudio fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18,1% respecto al valor basal) fue diferente a placebo (-8,6% respecto al valor basal), pero no estadísticamente significativa ($p = 0,2490$). Cuarenta y un pacientes (30,6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 40 pacientes (31,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), resultando en una diferencia no significativa ($p = 0,9017$). Se llevaron a cabo análisis *post-hoc* de subgrupos del estudio de fase III por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con 29 pacientes (30,2%) en el grupo placebo fueron respondedores ($p = 0,4759$) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con el placebo (-24,4% frente -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9 % no fue estadísticamente significativa ($p = 0,1040$). Un total del 39 % de pacientes en el estudio 305 fue ajustado hasta la dosis máxima permitida (30 mg/Kg/día). Entre estos, cuando se excluyen los pacientes con seis años o menos, 14 (48,3%) y 11 (30,6%) de los pacientes del grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores ($p = 0,1514$). Aunque la robustez de este análisis *post-hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

En la posterior extensión en abierto de 1 año (Parte II) del estudio fase III (población ITT N=225) la tasa total de pacientes que respondieron fue 46,7% (incrementándose de 44,9% (semanas 1-4) a 57,5% (semanas > 40)). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1-4) a 4,0 (semanas >40), dando como resultado un cambio relativo de la mediana en comparación con el período basal de -46,7%. El cambio relativo de la mediana fue mayor en el anterior grupo placebo (-51,4%) que en el anterior grupo ESL (-40,4%). La proporción de pacientes con exacerbaciones (aumento de $\geq 25\%$) en comparación con el período basal fue del 14,2%.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que repondieron fue del 26,6% cuando se comparó con las Partes III – V basales (es decir, las últimas 4 semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 2,4 (dando como resultado un cambio relativo de la mediana de la parte III-V basal de -22,9%). La mediana de la disminución relativa general en la Parte I fue mayor en los pacientes tratados con ESL (-25,8%) que en los pacientes tratados con placebo (-16,4%). La proporción total de pacientes con exacerbaciones (incremento de $\geq 25\%$) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%.

De los 183 pacientes que finalizaron las partes I y II del estudio, 152 pacientes fueron incluidos en la parte III. De estos, 65 pacientes habían recibido ESL y 87 pacientes habían recibido placebo durante la parte de doble ciego del estudio. 14 pacientes (9,2%) finalizaron el tratamiento abierto con ESL en la parte V. El motivo más común de retirada en cualquier parte del estudio fue la solicitud del promotor (30 pacientes en la parte III [19,7% de los pacientes que entraron en la parte III], 9 en la parte IV [9,6% de los pacientes que entraron en la parte IV], y 43 en la parte V [64,2% de los pacientes que entraron en la parte V]).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, en general se mantuvo la respuesta a largo plazo a acetato de eslicarbazepina en las partes en abierto del estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zebinix en uno o más grupos de la población pediátrica en el

tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) de la eslicarbazepina administrada oralmente como un comprimido triturado mezclado en compota de manzana y administrada con agua es comparable con la de un comprimido entero.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en la sección 4.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónico. En total, la eslicarbazepina y su glucurónico corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónico.

Linealidad/No linealidad La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1.200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste

de la dosis en los pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

Población pediátrica

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es mayoritariamente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y aclaramiento. Además, no se puede excluir, respecto al aclaramiento de acetato de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más joven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años, se requieren dosis de 27,5 mg/Kg/día y 40 mg/Kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/Kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años de edad

La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina comparable entre niños mayores de 6 años de edad con 20 y 30 mg/kg/día y adultos con 800 y 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. Se observaron, en el estudio de 10 meses, descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur

de animales hembras tratadas a altas dosis, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó alteración de la fertilidad en las ratas hembras; se vieron disminuciones en implantaciones y embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón lo que también puede indicar efectos sobre la fertilidad femenina, sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, peso fetal reducido, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios peri / posnatales en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio/Aluminio o PVC/Aluminio, envasados en cajas de cartón de 7, 14 o 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/001-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 Abril 2009

Fecha de la última renovación: 22 enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, con una longitud de 17,3 mm, de color blanco, con la leyenda “ESL 600” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zebinix está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad

La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se puede realizar una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, pueden triturarlos y mezclarlos con agua o comidas blandas, como compota de manzana, inmediatamente antes de su uso para la administración oral.

Cambio de presentación (formulación)

En función de los datos comparativos de biodisponibilidad entre la formulación de comprimidos y la suspensión, se puede hacer el cambio de los pacientes de una formulación a otra.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Zebinix se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Zebinix en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Zebinix. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Zebinix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Zebinix no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B * 1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A * 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Zebinix. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Zebinix, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Zebinix justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Zebinix. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la

respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción

es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto.

Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad sección 5.3). Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción). El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Zebinix. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zebinix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Zebinix son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Zebinix en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos

Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección 4.5.

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Zebinix en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad

farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1.703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción $\geq$ al 50% (1581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue de 19,3% para placebo, 20,8% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 35,3% para acetato de eslicarbazepina 1.200 mg al día.

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia en un estudio, doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), que involucra a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 800 mg, 1.200 mg y 1.600 mg, una vez al día. Las dosis del comparador activo, carbamazepina de liberación controlada, fueron 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados a la dosis más baja y solo si se producía una convulsión se escalaban al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes fueron tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6%) permanecieron en la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5%) permanecieron en la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0%) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de eficacia primario, en el que los abandonos se consideraron como no respondedores el 71,1 % de los sujetos fueron clasificados como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y 75,6 % en el grupo de carbamazepina de liberación controlada, durante el período de evaluación de 26 semanas (diferencia de riesgo promedio -4,28%, intervalo de confianza del 95%: [-10,30; 1,74]. El efecto del tratamiento observado durante el período de evaluación de 26 semanas se mantuvo durante un año de tratamiento en el 64,7% de los sujetos con acetato de eslicarbazepina y el 70,3 % de los sujetos con carbamazepina de liberación controlada, clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46%, intervalo de confianza del 95%: [-11,88; 0,97]. En el análisis de fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta evento (análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox), las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de convulsiones al final del período de evaluación fueron 0,06 con carbamazepina y 0,12 con acetato de eslicarbazepina y al término de 1 año con un aumento del riesgo adicional de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina ($p = 0,0002$).

Al año, la probabilidad de que los sujetos se retiraran debido a reacciones adversas o falta de eficacia fue de 0,26 para el acetato de eslicarbazepina y de 0,21 para la carbamazepina de liberación controlada.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como conversión a monoterapia se evaluó en dos estudios, aleatorizados, controlados y doble ciego, en 365 pacientes adultos con crisis de inicio parcial. El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas libre de crisis durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron de 7,6% (1.600 mg) y 8,3% (1.200 mg) en un estudio y 10,0% (1.600 mg) y 7,4% (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de edad avanzada fueron evaluadas en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 pacientes de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años). Los datos muestran que en esta población la incidencia de reacciones adversas (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más

frecuentes fueron mareo (12,5% de los sujetos), somnolencia (9,7%), fatiga, convulsión e hiponatremia (8,3 % cada una), nasofaringitis (6,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%). Un total de 50, de los 72 sujetos que iniciaron el estudio, completaron el período de tratamiento de 26 semanas lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4% (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

Hay datos limitados disponibles de la pauta en monoterapia en población de edad avanzada. Solo unos pocos sujetos (N = 27) mayores de 65 años fueron tratados con acetato de eslicarbazepina en el estudio de monoterapia.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en niños fue evaluada en un estudio fase II con niños de entre 6 a 16 años (N=123) y en un estudio fase III con niños de 2 a 18 años (N=304). Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo con una duración de mantenimiento de 8 semanas (estudio 208) y 12 semanas (estudio 305), respectivamente. El Estudio 208 incluyó 2 extensiones posteriores adicionales en abierto a largo plazo (de 1 año en la parte II y de 2 años en la parte III) y el Estudio 305 incluyó adicionalmente 4 extensiones posteriores en abierto a largo plazo (de 1 año en las Partes II, III y IV y de 2 años en la Parte V). La dosis de acetato de eslicarbazepina estudiada fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. En el estudio 208 la dosis evaluada fue 30 mg/kg/día y en el estudio 305, 20 mg/kg/día. Las dosis pudieron ser ajustadas de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento.

En el periodo doble ciego del estudio fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada desde el valor basal al periodo de mantenimiento fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con acetato de eslicarbazepina (-34,8%) en comparación con el placebo (-13,8%). Cuarenta y dos pacientes (50,6%) en el grupo de eslicarbazepina acetato en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa ($p = 0,009$).

En el periodo doble ciego del estudio fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18,1% respecto al valor basal) fue diferente a placebo (-8,6% respecto al valor basal), pero no estadísticamente significativa ($p = 0,2490$). Cuarenta y un pacientes (30,6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 40 pacientes (31,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), resultando en una diferencia no significativa ($p = 0,9017$). Se llevaron a cabo análisis *post-hoc* de subgrupos del estudio de fase III por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con 29 pacientes (30,2%) en el grupo placebo fueron respondedores ($p=0,4759$) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con el placebo (-24,4% frente -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9 % no fue estadísticamente significativa ($p=0,1040$). Un total del 39 % de pacientes en el estudio 305 fue ajustado hasta la dosis máxima permitida (30 mg/Kg/día). Entre estos, cuando se excluyen los pacientes con seis años o menos, 14 (48,3%) y 11 (30,6%) de los pacientes del grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores ($p=0,1514$). Aunque la robustez de este análisis *post-hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

En la posterior extensión en abierto de 1 año (Parte II) del estudio fase III (población ITT N=225) la tasa total de pacientes que respondieron fue 46,7% (incrementándose de 44,9% (semanas 1-4) a 57,5% (semanas > 40)). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1-4) a 4,0 (semanas >40), dando como resultado un cambio relativo de la mediana en comparación con el período basal de -46,7%. El cambio relativo de la mediana fue mayor en el anterior grupo placebo (-51,4%) que en el anterior grupo ESL (-40,4%). La proporción de pacientes con exacerbaciones (aumento de $\geq 25\%$) en comparación con el período basal fue del 14,2%.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que respondieron fue del 26,6% cuando se comparó con las Partes III – V basales (es decir, las últimas 4

semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 2,4 (dando como resultado un cambio relativo de la mediana de la parte III-V basal de -22,9%). La mediana de la disminución relativa general en la Parte I fue mayor en los pacientes tratados con ESL (-25,8%) que en los pacientes tratados con placebo (-16,4%). La proporción total de pacientes con exacerbaciones (incremento de $\geq 25\%$) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%).

De los 183 pacientes que finalizaron las partes I y II del estudio, 152 pacientes fueron incluidos en la parte III. De estos, 65 pacientes habían recibido ESL y 87 pacientes habían recibido placebo durante la parte de doble ciego del estudio. 14 pacientes (9,2%) finalizaron el tratamiento abierto con ESL en la parte V. El motivo más común de retirada en cualquier parte del estudio fue la solicitud del promotor (30 pacientes en la parte III [19,7% de los pacientes que entraron en la parte III], 9 en la parte IV [9,6% de los pacientes que entraron en la parte IV], y 43 en la parte V [64,2% de los pacientes que entraron en la parte V]).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, en general se mantuvo la respuesta a largo plazo a acetato de eslicarbazepina en las partes en abierto del estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zebinix en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) de la eslicarbazepina administrada oralmente como un comprimido triturado mezclado en compota de manzana y administrada con agua es comparable con la de un comprimido entero.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en la sección 4.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónico. En total, la eslicarbazepina y su glucurónico corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónico.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1.200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

Población pediátrica

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es mayoritariamente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y aclaramiento. Además, no se puede excluir, respecto al aclaramiento de acetato de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más joven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años, se requieren dosis de 27,5 mg/Kg/día y 40 mg/Kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/Kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años de edad

La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina comparable entre niños mayores de 6 años de edad con 20 y 30 mg/kg/día y adultos con 800 y 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. Se observaron, en el estudio de 10 meses, descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur de animales hembras tratadas a altas dosis, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó alteración de la fertilidad en las ratas hembras; se vieron disminuciones en implantaciones y embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón lo que también puede indicar efectos sobre la fertilidad femenina, sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, peso fetal reducido, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios peri / posnatales en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio/Aluminio o PVC/Aluminio, embalados en cajas de cartón de 30 o 60 comprimidos.

Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, envasados en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/007-011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 Abril 2009

Fecha de la última renovación: 22 enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, con una longitud de 19 mm, de color blanco, con la leyenda “ESL 800” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zebinix está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad

La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se puede realizar una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, pueden triturarlos y mezclarlos con agua o comidas blandas, como compota de manzana, inmediatamente antes de su uso para la administración oral.

Cambio de presentación (formulación)

En función de los datos comparativos de biodisponibilidad entre la formulación de comprimidos y la suspensión, se puede hacer el cambio de los pacientes de una formulación a otra.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Zebinix se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Zebinix en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Zebinix. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Zebinix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Zebinix no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B * 1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A* 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Zebinix. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Zebinix, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Zebinix justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Zebinix. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la

respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción

es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto.

Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad sección 5.3). Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción). El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Zebinix. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zebinix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Zebinix son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Zebinix en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos

Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hypersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección 4.5.

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Zebinix en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad

farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1.703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción $\geq$ al 50% (1581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue de 19,3% para placebo, 20,8% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 35,3% para acetato de eslicarbazepina 1.200 mg al día.

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia en un estudio, doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), que involucra a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 800 mg, 1.200 mg y 1.600 mg, una vez al día. Las dosis del comparador activo, carbamazepina de liberación controlada, fueron 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados a la dosis más baja y solo si se producía una convulsión se escalaban al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes fueron tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6%) permanecieron en la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5%) permanecieron en la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0%) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de eficacia primario, en el que los abandonos se consideraron como no respondedores el 71,1 % de los sujetos fueron clasificados como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y 75,6 % en el grupo de carbamazepina de liberación controlada, durante el período de evaluación de 26 semanas (diferencia de riesgo promedio -4,28%, intervalo de confianza del 95%: [-10,30; 1,74]. El efecto del tratamiento observado durante el período de evaluación de 26 semanas se mantuvo durante un año de tratamiento en el 64,7% de los sujetos con acetato de eslicarbazepina y el 70,3 % de los sujetos con carbamazepina de liberación controlada, clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46%, intervalo de confianza del 95%: [-11,88; 0,97]. En el análisis de fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta evento (análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox), las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de convulsiones al final del período de evaluación fueron 0,06 con carbamazepina y 0,12 con acetato de eslicarbazepina y al término de 1 año con un aumento del riesgo adicional de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina ($p = 0,0002$).

Al año, la probabilidad de que los sujetos se retiraran debido a reacciones adversas o falta de eficacia fue de 0,26 para el acetato de eslicarbazepina y de 0,21 para la carbamazepina de liberación controlada.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como conversión a monoterapia se evaluó en dos estudios, aleatorizados, controlados y doble ciego, en 365 pacientes adultos con crisis de inicio parcial. El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas libre de crisis durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron de 7,6% (1.600 mg) y 8,3% (1.200 mg) en un estudio y 10,0% (1.600 mg) y 7,4% (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de edad avanzada fueron evaluadas en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 pacientes de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años). Los datos muestran que en esta población la incidencia de reacciones adversas (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más

frecuentes fueron mareo (12,5% de los sujetos), somnolencia (9,7%), fatiga, convulsión e hiponatremia (8,3 % cada una), nasofaringitis (6,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%). Un total de 50, de los 72 sujetos que iniciaron el estudio, completaron el período de tratamiento de 26 semanas lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4% (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

Hay datos limitados disponibles de la pauta en monoterapia en población de edad avanzada. Solo unos pocos sujetos (N = 27) mayores de 65 años fueron tratados con acetato de eslicarbazepina en el estudio de monoterapia.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en niños fue evaluada en un estudio fase II con niños de entre 6 a 16 años (N=123) y en un estudio fase III con niños de 2 a 18 años (N=304). Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo con una duración de mantenimiento de 8 semanas (estudio 208) y 12 semanas (estudio 305), respectivamente. El Estudio 208 incluyó 2 extensiones posteriores adicionales en abierto a largo plazo (de 1 año en la parte II y de 2 años en la parte III) y el Estudio 305 incluyó adicionalmente 4 extensiones posteriores en abierto a largo plazo (de 1 año en las Partes II, III y IV y de 2 años en la Parte V). La dosis de acetato de eslicarbazepina estudiada fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. En el estudio 208 la dosis evaluada fue 30 mg/kg/día y en el estudio 305, 20 mg/kg/día. Las dosis pudieron ser ajustadas de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento.

En el periodo doble ciego del estudio fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada desde el valor basal al periodo de mantenimiento fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con acetato de eslicarbazepina (-34,8%) en comparación con el placebo (-13,8%). Cuarenta y dos pacientes (50,6%) en el grupo de eslicarbazepina acetato en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa ($p = 0,009$).

En el periodo doble ciego del estudio fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18,1% respecto al valor basal) fue diferente a placebo (-8,6% respecto al valor basal), pero no estadísticamente significativa ($p = 0,2490$). Cuarenta y un pacientes (30,6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 40 pacientes (31,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), resultando en una diferencia no significativa ($p = 0,9017$). Se llevaron a cabo análisis *post-hoc* de subgrupos del estudio de fase III por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con 29 pacientes (30,2%) en el grupo placebo fueron respondedores ($p=0,4759$) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con el placebo (-24,4% frente -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9 % no fue estadísticamente significativa ($p=0,1040$). Un total del 39 % de pacientes en el estudio 305 fue ajustado hasta la dosis máxima permitida (30 mg/Kg/día). Entre estos, cuando se excluyen los pacientes con seis años o menos, 14 (48,3%) y 11 (30,6%) de los pacientes del grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores ($p=0,1514$). Aunque la robustez de este análisis *post-hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

En la posterior extensión en abierto de 1 año (Parte II) del estudio fase III (población ITT N=225) la tasa total de pacientes que respondieron fue 46,7% (incrementándose de 44,9% (semanas 1-4) a 57,5% (semanas > 40)). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1-4) a 4,0 (semanas >40), dando como resultado un cambio relativo de la mediana en comparación con el período basal de -46,7%. El cambio relativo de la mediana fue mayor en el anterior grupo placebo (-51,4%) que en el anterior grupo ESL (-40,4%). La proporción de pacientes con exacerbaciones (aumento de $\geq 25\%$) en comparación con el período basal fue del 14,2%.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que respondieron fue del 26,6% cuando se comparó con las Partes III – V basales (es decir, las últimas 4

semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 2,4 (dando como resultado un cambio relativo de la mediana de la parte III-V basal de -22,9%). La mediana de la disminución relativa general en la Parte I fue mayor en los pacientes tratados con ESL (-25,8%) que en los pacientes tratados con placebo (-16,4%). La proporción total de pacientes con exacerbaciones (incremento de $\geq 25\%$) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%).

De los 183 pacientes que finalizaron las partes I y II del estudio, 152 pacientes fueron incluidos en la parte III. De estos, 65 pacientes habían recibido ESL y 87 pacientes habían recibido placebo durante la parte de doble ciego del estudio. 14 pacientes (9,2%) finalizaron el tratamiento abierto con ESL en la parte V. El motivo más común de retirada en cualquier parte del estudio fue la solicitud del promotor (30 pacientes en la parte III [19,7% de los pacientes que entraron en la parte III], 9 en la parte IV [9,6% de los pacientes que entraron en la parte IV], y 43 en la parte V [64,2% de los pacientes que entraron en la parte V]).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, en general se mantuvo la respuesta a largo plazo a acetato de eslicarbazepina en las partes en abierto del estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zebinix en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) de la eslicarbazepina administrada oralmente como un comprimido triturado mezclado en compota de manzana y administrada con agua es comparable con la de un comprimido entero.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en la sección 4.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónico. En total, la eslicarbazepina y su glucurónico corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónico.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1.200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

Población pediátrica

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es mayoritariamente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y aclaramiento. Además, no se puede excluir, respecto al aclaramiento de acetato de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más joven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años, se requieren dosis de 27,5 mg/Kg/día y 40 mg/Kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/Kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años de edad

La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina comparable entre niños mayores de 6 años de edad con 20 y 30 mg/kg/día y adultos con 800 y 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. Se observaron, en el estudio de 10 meses, descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur de animales hembras tratadas a altas dosis, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó alteración de la fertilidad en las ratas hembras; se vieron disminuciones en implantaciones y embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón lo que también puede indicar efectos sobre la fertilidad femenina, sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, peso fetal reducido, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios peri / posnatales en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio/Aluminio o PVC/Aluminio, embalados en cajas de cartón de 20, 30, 60 o 90 comprimidos y en envases múltiples con 180 (2 envases de 90) comprimidos.

Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, envasados en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 Abril 2009

Fecha de la última renovación: 22 enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 50 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de acetato de eslicarbazepina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de suspensión oral contiene 2,0 mg de metil parahidroxibenzoato (E218) y aproximadamente 0,00001 mg de sulfitos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión blanca a blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zebinix está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- CL_{CR} <30 ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad

La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se puede realizar una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Cambio de presentación (formulación)

En función de los datos comparativos de biodisponibilidad entre la formulación de comprimidos y la suspensión, se puede hacer el cambio de los pacientes de una formulación a otra.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Zebinix se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Zebinix en ensayos clínicos, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Zebinix. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Zebinix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Zebinix no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B *1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A* 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Zebinix. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Zebinix suspensión oral contiene metil parahidroxibenzoato (E218) lo que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Zenibix suspensión oral contiene sulfitos que raramente pueden provocar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Zebinix, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Zebinix justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Zebinix. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez

al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto.

Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste. Las mujeres en edad

fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad sección 5.3). Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción). El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Zebinix. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina .

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zebinix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Zebinix son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependientes. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Zebinix en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos

Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hypersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección 4.5.

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Zebinix en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad

farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción $\geq$ al 50% (1581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue de 19,3% para placebo, 20,8% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 35,3% para acetato de eslicarbazepina 1.200 mg al día.

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia en un estudio, doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), que involucra a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 800 mg, 1.200 mg y 1.600 mg, una vez al día. Las dosis del comparador activo, carbamazepina de liberación controlada, fueron 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados a la dosis más baja y solo si se producía una convulsión se escalaban al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes fueron tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6%) permanecieron en la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5%) permanecieron en la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0%) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de eficacia primario, en el que los abandonos se consideraron como no respondedores el 71,1 % de los sujetos fueron clasificados como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y 75,6 % en el grupo de carbamazepina de liberación controlada, durante el período de evaluación de 26 semanas (diferencia de riesgo promedio -4,28%, intervalo de confianza del 95%: [-10,30; 1,74]. El efecto del tratamiento observado durante el período de evaluación de 26 semanas se mantuvo durante un año de tratamiento en el 64,7% de los sujetos con acetato de eslicarbazepina y el 70,3 % de los sujetos con carbamazepina de liberación controlada, clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46%, intervalo de confianza del 95%: [-11,88; 0,97]. En el análisis de fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta evento (análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox), las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de convulsiones al final del período de evaluación fueron 0,06 con carbamazepina y 0,12 con acetato de eslicarbazepina y al término de 1 año con un aumento del riesgo adicional de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina ($p = 0,0002$).

Al año, la probabilidad de que los sujetos se retiraran debido a reacciones adversas o falta de eficacia fue de 0,26 para el acetato de eslicarbazepina y de 0,21 para la carbamazepina de liberación controlada.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como conversión a monoterapia se evaluó en dos estudios, aleatorizados controlados y doble ciego, en 365 pacientes adultos con crisis de inicio parcial. El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas libre de crisis durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron de 7,6% (1.600 mg) y 8,3% (1.200 mg) en un estudio y 10,0% (1.600 mg) y 7,4% (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de edad avanzada fueron evaluadas en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 pacientes de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años). Los datos muestran que en esta población la incidencia de reacciones adversas (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más

frecuentes fueron mareo (12,5% de los sujetos), somnolencia (9,7%), fatiga, convulsión e hiponatremia (8,3 % cada una), nasofaringitis (6,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%). Un total de 50, de los 72 sujetos que iniciaron el estudio, completaron el período de tratamiento de 26 semanas lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4% (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

Hay datos limitados disponibles de la pauta en monoterapia, en población de edad avanzada. Solo unos pocos sujetos (N = 27) mayores de 65 años fueron tratados con acetato de eslicarbazepina en el estudio de monoterapia.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en niños fue evaluada en un estudio fase II con niños de entre 6 a 16 años (N=123) y en un estudio fase III con niños de 2 a 18 años (N=304). Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo con una duración de mantenimiento de 8 semanas (estudio 208) y 12 semanas (estudio 305), respectivamente. El Estudio 208 incluyó 2 extensiones posteriores adicionales en abierto a largo plazo (de 1 año en la parte II y de 2 años en la parte III) y el Estudio 305 incluyó adicionalmente 4 extensiones posteriores en abierto a largo plazo (de 1 año en las Partes II, III y IV y de 2 años en la Parte V). La dosis de acetato de eslicarbazepina estudiada fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. En el estudio 208 la dosis evaluada fue 30 mg/kg/día y en el estudio 305, 20 mg/kg/día. Las dosis pudieron ser ajustadas de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento.

En el periodo doble ciego del estudio fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada desde el valor basal al periodo de mantenimiento fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con acetato de eslicarbazepina (-34,8%) en comparación con el placebo (-13,8%). Cuarenta y dos pacientes (50,6%) en el grupo de eslicarbazepina acetato en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa ($p = 0,009$).

En el periodo doble ciego del estudio fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18,1% respecto al valor basal) fue diferente a placebo (-8,6% respecto al valor basal), pero no estadísticamente significativa ($p = 0,2490$). Cuarenta y un pacientes (30,6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 40 pacientes (31,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ($\geq 50\%$ reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), resultando en una diferencia no significativa ($p = 0,9017$). Se llevaron a cabo análisis *post-hoc* de subgrupos del estudio de fase III por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con 29 pacientes (30,2%) en el grupo placebo fueron respondedores ($p=0,4759$) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina comparado con el placebo (-24,4% frente -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9 % no fue estadísticamente significativa ($p=0,1040$). Un total del 39 % de pacientes en el estudio 305 fue ajustado hasta la dosis máxima permitida (30 mg/Kg/día). Entre estos, cuando se excluyen los pacientes con seis años o menos, 14 (48,3%) y 11 (30,6%) de los pacientes del grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores ($p=0,1514$). Aunque la robustez de este análisis *post-hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

En la posterior extensión en abierto de 1 año (Parte II) del estudio fase III (población ITT N=225) la tasa total de pacientes que respondieron fue 46,7% (incrementándose de 44,9% (semanas 1-4) a 57,5% (semanas > 40)). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1-4) a 4,0 (semanas >40), dando como resultado un cambio relativo de la mediana en comparación con el período basal de -46,7%. El cambio relativo de la mediana fue mayor en el anterior grupo placebo (-51,4%) que en el anterior grupo ESL (-40,4%). La proporción de pacientes con exacerbaciones (aumento de $\geq 25\%$) en comparación con el período basal fue del 14,2%.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que respondieron fue del 26,6% cuando se comparó con las Partes III – V basales (es decir, las últimas 4

semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 2,4 (dando como resultado un cambio relativo de la mediana de la parte III-V basal de -22,9%). La mediana de la disminución relativa general en la Parte I fue mayor en los pacientes tratados con ESL (-25,8%) que en los pacientes tratados con placebo (-16,4%). La proporción total de pacientes con exacerbaciones (incremento de $\geq 25\%$) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%).

De los 183 pacientes que finalizaron las partes I y II del estudio, 152 pacientes fueron incluidos en la parte III. De estos, 65 pacientes habían recibido ESL y 87 pacientes habían recibido placebo durante la parte de doble ciego del estudio. 14 pacientes (9,2%) finalizaron el tratamiento abierto con ESL en la parte V. El motivo más común de retirada en cualquier parte del estudio fue la solicitud del promotor (30 pacientes en la parte III [19,7% de los pacientes que entraron en la parte III], 9 en la parte IV [9,6% de los pacientes que entraron en la parte IV], y 43 en la parte V [64,2% de los pacientes que entraron en la parte V]).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, en general se mantuvo la respuesta a largo plazo a acetato de eslicarbazepina en las partes en abierto del estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zebinix en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en la sección 4.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónico. En total, la eslicarbazepina y su glucurónico corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónico.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1.200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

Población pediátrica

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es mayoritariamente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y aclaramiento. Además, no se puede excluir, respecto al aclaramiento de acetato de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más joven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años, se requieren dosis de 27,5 mg/Kg/día y 40 mg/Kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/Kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años de edad

La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina comparable entre niños mayores de 6 años de edad con 20 y 30 mg/kg/día y adultos con 800 y 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. Se observaron, en el estudio de 10 meses, descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur de animales hembras tratadas a altas dosis, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó alteración de la fertilidad en las ratas hembras; se vieron disminuciones en implantaciones y embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón lo que también puede indicar efectos sobre la fertilidad femenina, sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, peso fetal reducido, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios peri / posnatales en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Goma xantana (E415)

Estearato de macrogol 100

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Sacarina sódica (E954)

Saborizante artificial de Tutti-Frutti (contiene maldodextrina, propilenglicol, saborizante natural y artificial, y goma arábica (E414)

Enmascaramiento del sabor (contiene propilenglicol, agua y aromatizante natural y artificial)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura: 2 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de cristal de color ambar con cierre de seguridad de HDPE a prueba de niños, que contienen 200 ml de suspensión oral, envasados en cajas de cartón. Cada caja de cartón contiene una jeringa graduada de polipropileno, de 10 ml, y un adaptador de copolímero para el frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/024

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 abril 2009
Fecha de la última renovación: 22 enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes.

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos..

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 20 o 60 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

20 comprimidos
60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/021 20 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/514/022 60 comprimidos - Blíster de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:
(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

Blíster de PVC/ALU

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Caja de frascos de HDPE y frascos de HDPE de 60 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/023

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 200 mg

(únicamente en el envase exterior)

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES
--

PC:
SN:
NN:

(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 7, 14 o 28 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/001 7 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/002 14 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/003 28 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/004 7 comprimidos - Blister de PVC/ALU
EU/1/09/514/005 14 comprimidos - Blister de PVC/ALU
EU/1/09/514/006 28 comprimidos - Blister de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

zebinix 400 mg

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:
(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

Blíster de ALU/ALU Blíster de PVC/ALU
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 30 o 60 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos
60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/007 30 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/514/008 60 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/514/009 30 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/514/010 60 comprimidos - Blíster de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 600 mg

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES
--

PC:
SN:
NN:
(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

Blíster de ALU/ALU Blíster de PVC/ALU
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Caja de frascos de HDPE y frascos de HDPE de 90 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 600 mg

(únicamente en el envase exterior)

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES
--

PC:
SN:
NN:

(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 20, 30, 60 o 90 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

20 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/012 20 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/013 30 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/014 60 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/015 90 comprimidos - Blister de ALU/ALU
EU/1/09/514/016 20 comprimidos - Blister de PVC/ALU
EU/1/09/514/017 30 comprimidos - Blister de PVC/ALU
EU/1/09/514/018 60 comprimidos - Blister de PVC/ALU
EU/1/09/514/019 90 comprimidos - Blister de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

zebinix 800 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:
(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

Blister de ALU/ALU Blister de PVC/ALU
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Caja de frascos de HDPE y frascos de HDPE de 90 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/020

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 800 mg

(únicamente en el envase exterior)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Embalaje exterior de envases múltiples (con blue box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 180 (2 envases de 90) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/025-026

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 800 mg

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES
--

PC:
SN:
NN:

(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Caja intermedia para envases múltiples (sin blue box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos. Componente de un envase múltiple. No se vende de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/514/025-026

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 800 mg

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES
--

PC:
SN:
NN:
(sólo en el envase exterior)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Caja exterior/ frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zebinix 50 mg/ml suspensión oral
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y sulfitos
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral

Frasco de 200 ml
Jeringa para uso oral (10 ml) (únicamente en el envase exterior)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Agitar bien antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Después de la primera apertura, la suspensión oral se puede utilizar durante un máximo de 2 meses
Fecha apertura: ---/---/---

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/514/024

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 50 mg/ml

(únicamente en el envase exterior)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.
(sólo en el envase exterior)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

(sólo en el envase exterior)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zebinix 200 mg comprimidos acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix
3. Cómo tomar Zebinix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zebinix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza

Zebinix contiene el principio activo acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Zebinix se utiliza:

- como único medicamento (monoterapia) en pacientes adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- junto con otros medicamentos antiepilépticos (terapia adyuvante) en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años que sufren ataques epilépticos (convulsiones) que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). Estas convulsiones pueden estar seguidos o no de una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Zebinix para reducir el número de convulsiones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix

No tome Zebinix:

- si es alérgico al acetato de eslicarbazepina, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zebinix

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica;
- si sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de niveles sanguíneos bajos de sales.

Informe a su médico:

- si tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Zebinix no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave;
- si tiene problemas hepáticos. Zebinix no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves;
- si usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico;
- si sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco, o tiene cualquier alteración del ritmo cardíaco;
- si sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro.

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Zebinix, comuníquese de inmediato con su médico.

Zebinix puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Zebinix a fin de evitar lesiones accidentales, tales como caídas.

Tenga especial cuidado con Zebinix

En la experiencia poscomercialización, en pacientes tratados con Zebinix, se han comunicado reacciones cutáneas graves y que potencialmente pueden ser mortales, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si desarrolla una erupción grave u otro síntoma cutáneo (ver sección 4), deje de tomar Zebinix y consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente.

En pacientes de origen Thai y del grupo étnico chino Han el riesgo de reacciones graves en la piel, asociado a carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, se puede predecir mediante una analítica sanguínea de estos pacientes. Su médico le podrá aconsejar sobre la necesidad de dicho análisis de sangre antes de tomar Zebinix.

Niños

Zebinix no debe administrarse a niños de 6 años o menores.

Toma de Zebinix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Zebinix, o de que Zebinix interfiera con el efecto de tales medicamentos. Informe a su médico si está tomando:

- fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis;
- carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos adversos de Zebinix pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareo;
- anticonceptivos hormonales (tales como la píldora anticonceptiva) ya que Zebinix puede disminuir la efectividad de los mismos;

- simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis;
- rosuvastatina, un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol;
- el anticoagulante warfarina;
- antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs);
- no tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Zebinix, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Ver la sección “Embarazo y lactancia” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Zebinix si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Zebinix sobre el embarazo y el niño en gestación.

Si tiene intención de quedarse embarazada, hable con su médico antes de interrumpir el método anticonceptivo y antes de quedarse embarazada. Su médico puede decidir cambiar su tratamiento.

Hay datos limitados sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos y problemas con el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos, particularmente cuando se toma más de un medicamento antiepiléptico a la vez. Si está o cree que podría estar embarazada, informe a su médico inmediatamente. No debe dejar de tomar su medicamento hasta que lo haya comentado con su médico. Dejar de tomar su medicación sin consultar a su médico puede causar convulsiones, que podrían ser peligrosas para usted y su hijo en gestación. Su médico puede decidir cambiarle el tratamiento.

Si es una mujer en edad fértil y no está planeando quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Zebinix. Zebinix puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, tales como la píldora anticonceptiva, y hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix. Hable con su médico, quien discutirá con usted el tipo de anticonceptivo más adecuado para usar mientras esté tomando Zebinix. Si se suspende el tratamiento con Zebinix, debe seguir usando un método anticonceptivo eficaz hasta el final del ciclo menstrual en curso. Si toma Zebinix durante el embarazo, su bebé también corre el riesgo de tener problemas de sangrado inmediatamente después de nacer. Es posible que su médico le dé a usted y a su bebé un medicamento para prevenir esto.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Zebinix puede provocarle mareo, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. Cómo tomar Zebinix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos

Dosis al inicio del tratamiento

400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Zebinix, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Si está tomando el Zebinix sólo (monoterapia), su médico puede valorar aumentarle la dosis a 1.600 mg una vez al día.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Zebinix. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Zebinix si tiene problemas renales graves.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si usted es una persona mayor y está tomando Zebinix en monoterapia la dosis de 1.600 mg no es adecuada para usted.

Niños mayores de 6 años de edad

Dosis al inicio del tratamiento

La dosis de inicio es 10 mg por kg de peso corporal una vez al día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento

Dependiendo de la respuesta a Zebinix, la dosis puede aumentarse en 10 mg por kg de peso corporal, a intervalos de una o dos semanas, hasta los 30 mg por kg de peso corporal. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

Niños $\geq$ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben tomar la misma dosis que los adultos.

La suspensión oral, otra forma farmacéutica del medicamento, puede ser más adecuada para la administración en niños. Consulte a su médico o farmacéutico.

Forma y vía de administración

Zebinix se administra por vía oral. Trague el comprimido con un vaso de agua.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede triturarlo y añadirlo a una pequeña cantidad de agua o compota de manzana para tomarlo inmediatamente.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, está en riesgo potencial de tener más crisis; o puede sentir que el latido de su corazón es irregular o más rápido. Contacte con su médico o vaya inmediatamente a un hospital si experimenta cualquiera de estos síntomas. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Zebinix

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zebinix

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Zebinix. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Zebinix, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Zebinix e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- mareo o somnolencia.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando;
- náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza;
- diarrea;
- visión doble o borrosa;
- dificultad para concentrarse;
- sensación de cansancio o disminución de la energía;
- temblor;
- erupción cutánea;
- análisis de sangre que muestran niveles bajos de sodio;
- disminución del apetito;
- dificultad para dormir;
- dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia) ;
- aumento de peso.

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos;
- alergia;
- estreñimiento;
- convulsiones;
- glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen disminución del nivel de hormonas tiroideas (detectada en los análisis de sangre), intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabellos finos y quebradizos, y baja temperatura corporal
- problemas hepáticos (tales como aumento de las enzimas hepáticas);
- presión arterial alta o incremento intenso de la presión arterial;
- presión arterial baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie;
- análisis de sangre que muestren que tiene niveles bajos de sales (incluyendo cloruro), o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos;
- deshidratación;
- cambios en los movimientos oculares, visión difusa u ojos rojos;
- sufrir caídas;
- quemadura térmica;
- mala memoria u olvidos;
- llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones;
- incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito;
- agitación;
- déficit de atención/hiperactividad;
- irritabilidad;
- cambios del estado de ánimo o alucinaciones;
- dificultad para hablar;
- hemorragias nasales;

- dolor en el pecho;
- hormigueo o sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo;
- migraña;
- ardor;
- sensación anormal al tacto;
- alteraciones del olfato;
- zumbidos en los oídos;
- dificultad para oír;
- hinchazón de piernas y brazos;
- acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca;
- heces negras;
- inflamación de encías o dolor en los dientes;
- sudoración o piel seca;
- picor;
- cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel) ;
- pérdida del cabello;
- infección urinaria;
- malestar general, debilidad o escalofríos;
- pérdida de peso;
- dolor muscular, dolor en extremidades, debilidad muscular;
- trastorno del metabolismo óseo;
- proteínas óseas aumentadas;
- enrojecimiento (sofoco), frío en las extremidades;
- latidos del corazón más lentos o irregulares;
- somnolencia extrema;
- sedación;
- alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres;
- toxicidad medicamentosa;
- ansiedad.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reducción de las plaquetas que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas;
- Dolor intenso en la espalda o estómago (causado por la inflamación del páncreas) ;
- Reducción de los glóbulos blancos que hace más probable las infecciones;
- Máculas rojizas o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, ojos enrojecidos e inflamados y que pueden estar precedidos de fiebre y/o síntomas similares a la gripe (Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica) ;
- Inicialmente síntomas parecidos a la gripe, erupción en la cara, erupción generalizada, temperatura corporal elevada, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otras afecciones del cuerpo (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos) ;
- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la garganta, las manos, los pies, los tobillos o la parte inferior de las piernas;
- Urticaria (erupción cutánea con picor) ;
- Letargo, confusión, espasmos musculares o un empeoramiento significativo de las convulsiones (posibles síntomas de niveles bajos de sodio en sangre debido a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH)).

El uso de Zebinix se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Se han comunicado trastornos óseos incluyendo osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento de los huesos) y fracturas con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. Hable con su médico o farmacéutico si está en tratamiento de larga duración con antiepilépticos, tiene historial de osteoporosis o toma esteroides.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zebinix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zebinix

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Zebinix 200 mg son blancos y oblongos, con una longitud de 11 mm. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 200” grabada en una de las caras y están ranurados en el lado opuesto. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 20 o 60 comprimidos, y en frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños, en cajas de cartón de 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional,
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Zebinix 400 mg comprimidos acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix
3. Cómo tomar Zebinix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zebinix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza

Zebinix contiene el principio activo acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Zebinix se utiliza:

- como único medicamento (monoterapia) en pacientes adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- junto con otros medicamentos antiepilépticos (terapia adyuvante) en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años que sufren ataques epilépticos (convulsiones) que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). Estas convulsiones pueden estar seguidos o no de una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Zebinix para reducir el número de convulsiones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix

No tome Zebinix:

- si es alérgico al acetato de eslicarbazepina, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zebinix

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica;
- si sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de niveles sanguíneos bajos de sales.

Informe a su médico:

- si tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Zebinix no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave;
- si tiene problemas hepáticos. Zebinix no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves;
- si usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico;
- si sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco, o tiene cualquier alteración del ritmo cardíaco;
- si sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro.

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Zebinix, comuníquese de inmediato con su médico.

Zebinix puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Zebinix a fin de evitar lesiones accidentales, tales como caídas.

Tenga especial cuidado con Zebinix

En la experiencia poscomercialización, en pacientes tratados con Zebinix, se han comunicado reacciones cutáneas graves y que potencialmente pueden ser mortales, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si desarrolla una erupción grave u otro síntoma cutáneo (ver sección 4), deje de tomar Zebinix y consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente.

En pacientes de origen Thai y del grupo étnico chino Han el riesgo de reacciones graves en la piel, asociado a carbamazepina o compuestos químicamente relacionados se puede predecir mediante una analítica sanguínea de estos pacientes. Su médico le podrá aconsejar sobre la necesidad de dicho análisis de sangre antes de tomar Zebinix.

Niños

Zebinix no debe administrarse a niños de 6 años o menores.

Toma de Zebinix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Zebinix, o de que Zebinix interfiera con el efecto de tales medicamentos. Informe a su médico si está tomando:

- fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis;
- carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos adversos de Zebinix pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareo;
- anticonceptivos hormonales (tales como la píldora anticonceptiva) ya que Zebinix puede disminuir la efectividad de los mismos;

- simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis;
- rosuvastatina, un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol;
- el anticoagulante warfarina;
- antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs);
- no tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Zebinix, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Ver la sección “Embarazo y lactancia” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Zebinix si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Zebinix sobre el embarazo y el niño en gestación.

Si tiene intención de quedarse embarazada, hable con su médico antes de interrumpir el método anticonceptivo y antes de quedarse embarazada. Su médico puede decidir cambiar su tratamiento.

Hay datos limitados sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos y problemas con el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos, particularmente cuando se toma más de un medicamento antiepiléptico a la vez. Si está o cree que podría estar embarazada, informe a su médico inmediatamente. No debe dejar de tomar su medicamento hasta que lo haya comentado con su médico. Dejar de tomar su medicación sin consultar a su médico puede causar convulsiones, que podrían ser peligrosas para usted y su hijo en gestación. Su médico puede decidir cambiarle el tratamiento.

Si es una mujer en edad fértil y no esta planeando quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Zebinix. Zebinix puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, tales como la píldora anticonceptiva, y hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix. Hable con su médico, quien discutirá con usted el tipo de anticonceptivo más adecuado para usar mientras esté tomando Zebinix. Si se suspende el tratamiento con Zebinix, debe seguir usando un método anticonceptivo eficaz hasta el final del ciclo menstrual en curso. Si toma Zebinix durante el embarazo, su bebé también corre el riesgo de tener problemas de sangrado inmediatamente después de nacer. Es posible que su médico le dé a usted y a su bebé un medicamento para prevenir esto.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Zebinix puede provocarle mareo, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. Cómo tomar Zebinix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos

Dosis al inicio del tratamiento

400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Zebinix, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Si esta tomando el Zebinix sólo (monoterapia), su médico puede valorar aumentarle la dosis a 1.600 mg una vez al día.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Zebinix. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Zebinix si tiene problemas renales graves.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si usted es una persona mayor y esta tomando Zebinix en monoterapia la dosis de 1.600 mg no es adecuada para usted.

Niños mayores de 6 años de edad

Dosis al inicio del tratamiento

La dosis de inicio es 10 mg por kg de peso corporal una vez al día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento

Dependiendo de la respuesta a Zebinix, la dosis puede aumentarse en 10 mg por kg de peso corporal, a intervalos de una o dos semanas, hasta los 30 mg por kg de peso corporal. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

Niños $\geq$ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben tomar la misma dosis que los adultos.

La suspensión oral, otra forma farmacéutica del medicamento, puede ser más adecuada para la administración en niños. Consulte a su médico o farmacéutico.

Forma y vía de administración

Zebinix se administra por vía oral. Trague el comprimido con un vaso de agua.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede triturarlo y añadirlo a una pequeña cantidad de agua o compota de manzana para tomarlo inmediatamente.

La ranura sirve únicamente para ayudar a fraccionar el comprimido en dos partes y facilitar la deglución.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, está en riesgo potencial de tener más crisis; o puede sentir que el latido de su corazón es irregular o más rápido. Contacte con su médico o vaya inmediatamente a un hospital si experimenta cualquiera de estos síntomas. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Zebinix

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zebinix

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Zebinix. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Zebinix, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Zebinix e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- mareo o somnolencia.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando;
- náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza;
- diarrea ;
- visión doble o borrosa;
- dificultad para concentrarse;
- sensación de cansancio o disminución de la energía;
- temblor;
- erupción cutánea;
- análisis de sangre que muestran niveles bajos de sodio;
- disminución del apetito;
- dificultad para dormir;
- dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia);
- aumento de peso.

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos;
- alergia;
- estreñimiento;
- convulsiones;
- glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen disminución del nivel de hormonas tiroideas (detectada en los análisis de sangre), intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabellos finos y quebradizos, y baja temperatura corporal;
- problemas hepáticos (tales como aumento de las enzimas hepáticas);
- presión arterial alta o incremento intenso de la presión arterial;
- presión arterial baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie;
- análisis de sangre que muestren que tiene niveles bajos de sales (incluyendo cloruro), o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos;
- deshidratación;
- cambios en los movimientos oculares, visión difusa u ojos rojos;
- sufrir caídas;
- quemadura térmica;
- mala memoria u olvidos;
- llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones;
- incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito;
- agitación;
- déficit de atención/hiperactividad;
- irritabilidad;
- cambios del estado de ánimo o alucinaciones;
- dificultad para hablar;

- hemorragias nasales;
- dolor en el pecho;
- hormigueo o sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo;
- migraña;
- ardor;
- sensación anormal al tacto;
- alteraciones del olfato;
- zumbidos en los oídos;
- dificultad para oír;
- hinchazón de piernas y brazos;
- acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca;
- heces negras;
- inflamación de encías o dolor en los dientes;
- sudoración o piel seca;
- picor;
- cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel) ;
- pérdida del cabello;
- infección urinaria;
- malestar general, debilidad o escalofríos;
- pérdida de peso;
- dolor muscular, dolor en extremidades, debilidad muscular;
- trastorno del metabolismo óseo;
- proteínas óseas aumentadas;
- enrojecimiento (sofoco), frío en las extremidades;
- latidos del corazón más lentos o irregulares;
- somnolencia extrema;
- sedación;
- alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres;
- toxicidad medicamentosa;
- ansiedad.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reducción de las plaquetas que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas;
- Dolor intenso en la espalda o estómago (causado por la inflamación del páncreas) ;
- Reducción de los glóbulos blancos que hace más probable las infecciones;
- Máculas rojizas o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, ojos enrojecidos e inflamados y que pueden estar precedidos de fiebre y/o síntomas similares a la gripe (Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica) ;
- Inicialmente síntomas parecidos a la gripe, erupción en la cara, erupción generalizada, temperatura corporal elevada, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otras afecciones del cuerpo (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos) ;
- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la garganta, las manos, los pies, los tobillos o la parte inferior de las piernas;
- Urticaria (erupción cutánea con picor) ;
- Letargo, confusión, espasmos musculares o un empeoramiento significativo de las convulsiones (posibles síntomas de niveles bajos de sodio en sangre debido a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH)).

El uso de Zebinix se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Se han comunicado trastornos óseos incluyendo osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento de los huesos) y fracturas con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. Hable con su médico o farmacéutico si está en tratamiento de larga duración con antiepilépticos, tiene historial de osteoporosis o toma esteroides.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zebinix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zebinix

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Zebinix 400 mg son blancos, circulares y biconvexos, con un diámetro de 11 mm. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 400” grabada en una de las caras, y están ranurados en el lado opuesto.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 7, 14 y 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional,
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

България
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Česká republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Magyarország
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Malta
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Zebinix 600 mg comprimidos acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix
3. Cómo tomar Zebinix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zebinix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza

Zebinix contiene el principio activo acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Zebinix se utiliza:

- como único medicamento (monoterapia) en pacientes adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- junto con otros medicamentos antiepilépticos (terapia adyuvante) en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años que sufren ataques epilépticos (convulsiones) que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). Estas convulsiones pueden estar seguidos o no de una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Zebinix para reducir el número de convulsiones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix

No tome Zebinix:

- si es alérgico al acetato de eslicarbazepina, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zebinix

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica;
- si sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de niveles sanguíneos bajos de sales.

Informe a su médico:

- si tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Zebinix no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave;
- si tiene problemas hepáticos. Zebinix no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves;
- si usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico;
- si sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco, o tiene cualquier alteración del ritmo cardíaco;
- si sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro.

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Zebinix, comuníquese de inmediato con su médico.

Zebinix puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Zebinix a fin de evitar lesiones accidentales, tales como caídas.

Tenga especial cuidado con Zebinix

En la experiencia poscomercialización, en pacientes tratados con Zebinix, se han comunicado reacciones cutáneas graves y que potencialmente pueden ser mortales, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si desarrolla una erupción grave u otro síntoma cutáneo (ver sección 4), deje de tomar Zebinix y consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente.

En pacientes de origen Thai y del grupo étnico chino Han el riesgo de reacciones graves en la piel, asociado a carbamazepina o compuestos químicamente relacionados se puede predecir mediante una analítica sanguínea de estos pacientes. Su médico le podrá aconsejar sobre la necesidad de dicho análisis de sangre antes de tomar Zebinix.

Niños

Zebinix no debe administrarse a niños de 6 años o menores.

Toma de Zebinix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Zebinix, o de que Zebinix interfiera con el efecto de tales medicamentos. Informe a su médico si está tomando:

- fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis;
- carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos adversos de Zebinix pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareo;
- anticonceptivos hormonales (tales como la píldora anticonceptiva) ya que Zebinix puede disminuir la efectividad de los mismos;

- simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis;
- rosuvastatina, un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol;
- el anticoagulante warfarina;
- antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs);
- no tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Zebinix, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Ver la sección “Embarazo y lactancia” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Zebinix si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Zebinix sobre el embarazo y el niño en gestación.

Si tiene intención de quedarse embarazada, hable con su médico antes de interrumpir el método anticonceptivo y antes de quedarse embarazada. Su médico puede decidir cambiar su tratamiento.

Hay datos limitados sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos y problemas con el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos, particularmente cuando se toma más de un medicamento antiepiléptico a la vez. Si está o cree que podría estar embarazada, informe a su médico inmediatamente. No debe dejar de tomar su medicamento hasta que lo haya comentado con su médico. Dejar de tomar su medicación sin consultar a su médico puede causar convulsiones, que podrían ser peligrosas para usted y su hijo en gestación. Su médico puede decidir cambiarle el tratamiento.

Si es una mujer en edad fértil y no está planeando quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Zebinix. Zebinix puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, tales como la píldora anticonceptiva, y hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix. Hable con su médico, quien discutirá con usted el tipo de anticonceptivo más adecuado para usar mientras esté tomando Zebinix. Si se suspende el tratamiento con Zebinix, debe seguir usando un método anticonceptivo eficaz hasta el final del ciclo menstrual en curso. Si toma Zebinix durante el embarazo, su bebé también corre el riesgo de tener problemas de sangrado inmediatamente después de nacer. Es posible que su médico le dé a usted y a su bebé un medicamento para prevenir esto.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Zebinix puede provocarle mareo, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. Cómo tomar Zebinix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos

Dosis al inicio del tratamiento

400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Zebinix, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Si esta tomando el Zebinix sólo (monoterapia), su médico puede valorar aumentarle la dosis a 1.600 mg una vez al día.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Zebinix. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Zebinix si tiene problemas renales graves.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si usted es una persona mayor y esta tomando Zebinix en monoterapia la dosis de 1.600 mg no es adecuada para usted.

Niños mayores de 6 años de edad

Dosis al inicio del tratamiento

La dosis de inicio es 10 mg por kg de peso corporal una vez al día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento

Dependiendo de la respuesta a Zebinix, la dosis puede aumentarse en 10 mg por kg de peso corporal, a intervalos de una o dos semanas, hasta los 30 mg por kg de peso corporal. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

Niños $\geq$ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben tomar la misma dosis que los adultos.

La suspensión oral, otra forma farmacéutica del medicamento, puede ser más adecuada para la administración en niños. Consulte a su médico o farmacéutico.

Forma y vía de administración

Zebinix se administra por vía oral. Trague el comprimido con un vaso de agua.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede triturarlo y añadirlo a una pequeña cantidad de agua o compota de manzana para tomarlo inmediatamente.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, está en riesgo potencial de tener más crisis; o puede sentir que el latido de su corazón es irregular o más rápido. Contacte con su médico o vaya inmediatamente a un hospital si experimenta cualquiera de estos síntomas. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Zebinix

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zebinix

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Zebinix. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Zebinix, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Zebinix e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- mareo o somnolencia.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando;
- náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza;
- diarrea;
- visión doble o borrosa;
- dificultad para concentrarse;
- sensación de cansancio o disminución de la energía;
- temblor;
- erupción cutánea;
- análisis de sangre que muestran niveles bajos de sodio;
- disminución del apetito;
- dificultad para dormir;
- dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia);
- aumento de peso.

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos;
- alergia;
- estreñimiento;
- convulsiones;
- glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen disminución del nivel de hormonas tiroideas (detectada en los análisis de sangre), intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabellos finos y quebradizos, y baja temperatura corporal;
- problemas hepáticos (tales como aumento de las enzimas hepáticas);
- presión arterial alta o incremento intenso de la presión arterial;
- presión arterial baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie;
- análisis de sangre que muestren que tiene niveles bajos de sales (incluyendo cloruro), o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos;
- deshidratación;
- cambios en los movimientos oculares, visión difusa u ojos rojos;
- sufrir caídas;
- quemadura térmica;
- mala memoria u olvidos;
- llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones;
- incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito;
- agitación;
- déficit de atención/hiperactividad;
- irritabilidad;
- cambios del estado de ánimo o alucinaciones;
- dificultad para hablar;
- hemorragias nasales;

- dolor en el pecho;
- hormigueo o sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo;
- migraña;
- ardor;
- sensación anormal al tacto;
- alteraciones del olfato;
- zumbidos en los oídos;
- dificultad para oír;
- hinchazón de piernas y brazos;
- acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca;
- heces negras;
- inflamación de encías o dolor en los dientes;
- sudoración o piel seca;
- picor;
- cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel);
- pérdida del cabello;
- infección urinaria;
- malestar general, debilidad o escalofríos;
- pérdida de peso;
- dolor muscular, dolor en extremidades, debilidad muscular;
- trastorno del metabolismo óseo;
- proteínas óseas aumentadas;
- enrojecimiento (sofoco), frío en las extremidades;
- latidos del corazón más lentos o irregulares;
- somnolencia extrema;
- sedación;
- alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres;
- toxicidad medicamentosa;
- ansiedad.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reducción de las plaquetas que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas;
- Dolor intenso en la espalda o estómago (causado por la inflamación del páncreas);
- Reducción de los glóbulos blancos que hace más probable las infecciones ;
- Máculas rojizas o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, ojos enrojecidos e inflamados y que pueden estar precedidos de fiebre y/o síntomas similares a la gripe (Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica);
- Inicialmente síntomas parecidos a la gripe, erupción en la cara, erupción generalizada, temperatura corporal elevada, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otras afecciones del cuerpo (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos);
- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la garganta, las manos, los pies, los tobillos o la parte inferior de las piernas;
- Urticaria (erupción cutánea con picor);
- Letargo, confusión, espasmos musculares o un empeoramiento significativo de las convulsiones (posibles síntomas de niveles bajos de sodio en sangre debido a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH)).

El uso de Zebinix se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Se han comunicado trastornos óseos incluyendo osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento de los huesos) y fracturas con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. Hable con su médico o farmacéutico si está en tratamiento de larga duración con antiepilépticos, tiene historial de osteoporosis o toma esteroides.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zebinix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zebinix

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Zebinix 600 mg son blancos y oblongos, con una longitud de 17,3 mm. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 600” grabada en una de las caras y están ranurados en el lado opuesto. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 30 o 60 comprimidos, y en frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños, en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional,
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Zebinix 800 mg comprimidos acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix
3. Cómo tomar Zebinix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zebinix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza

Zebinix contiene el principio activo acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Zebinix se utiliza:

- como único medicamento (monoterapia) en pacientes adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- junto con otros medicamentos antiepilépticos (terapia adyuvante) en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años que sufren ataques epilépticos (convulsiones) que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). Estas convulsiones pueden estar seguidos o no de una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Zebinix para reducir el número de convulsiones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix

No tome Zebinix:

- si es alérgico al acetato de eslicarbazepina, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zebinix

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica;
- si sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de niveles sanguíneos bajos de sales.

Informe a su médico:

- si tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Zebinix no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave;
- si tiene problemas hepáticos. Zebinix no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves;
- si usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico;
- si sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco, o tiene cualquier alteración del ritmo cardíaco;
- si sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro.

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Zebinix, comuníquese de inmediato con su médico.

Zebinix puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Zebinix a fin de evitar lesiones accidentales, tales como caídas.

Tenga especial cuidado con Zebinix

En la experiencia post comercialización, en pacientes tratados con Zebinix, se han comunicado reacciones cutáneas graves y que potencialmente pueden ser mortales, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si desarrolla una erupción grave u otro síntoma cutáneo (ver sección 4), deje de tomar Zebinix y consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente.

En pacientes de origen Thai y del grupo étnico chino Han el riesgo de reacciones graves en la piel, asociado a carbamazepina o compuestos químicamente relacionados se puede predecir mediante una analítica sanguínea de estos pacientes. Su médico le podrá aconsejar sobre la necesidad de dicho análisis de sangre antes de tomar Zebinix.

Niños

Zebinix no debe administrarse a niños de 6 años o menores.

Toma de Zebinix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Zebinix, o de que Zebinix interfiera con el efecto de tales medicamentos. Informe a su médico si está tomando:

- fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis;
- carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos adversos de Zebinix pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareo;
- anticonceptivos hormonales (tales como la píldora anticonceptiva) ya que Zebinix puede disminuir la efectividad de los mismos;

- simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis;
- rosuvastatina, un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol;
- el anticoagulante warfarina;
- antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs);
- no tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Zebinix, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Ver la sección “Embarazo y lactancia” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Zebinix si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Zebinix sobre el embarazo y el niño en gestación.

Si tiene intención de quedarse embarazada, hable con su médico antes de interrumpir el método anticonceptivo y antes de quedarse embarazada. Su médico puede decidir cambiar su tratamiento.

Hay datos limitados sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos y problemas con el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos, particularmente cuando se toma más de un medicamento antiepiléptico a la vez. Si está o cree que podría estar embarazada, informe a su médico inmediatamente. No debe dejar de tomar su medicamento hasta que lo haya comentado con su médico. Dejar de tomar su medicación sin consultar a su médico puede causar convulsiones, que podrían ser peligrosas para usted y su hijo en gestación. Su médico puede decidir cambiarle el tratamiento.

Si es una mujer en edad fértil y no está planeando quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Zebinix. Zebinix puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, tales como la píldora anticonceptiva, y hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix. Hable con su médico, quien discutirá con usted el tipo de anticonceptivo más adecuado para usar mientras esté tomando Zebinix. Si se suspende el tratamiento con Zebinix, debe seguir usando un método anticonceptivo eficaz hasta el final del ciclo menstrual en curso. Si toma Zebinix durante el embarazo, su bebé también corre el riesgo de tener problemas de sangrado inmediatamente después de nacer. Es posible que su médico le dé a usted y a su bebé un medicamento para prevenir esto.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Zebinix puede provocarle mareo, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. Cómo tomar Zebinix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos

Dosis al inicio del tratamiento

400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Zebinix, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Si esta tomando el Zebinix sólo (monoterapia), su médico puede valorar aumentarle la dosis a 1.600 mg una vez al día.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Zebinix. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Zebinix si tiene problemas renales graves.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si usted es una persona mayor y esta tomando Zebinix en monoterapia la dosis de 1.600 mg no es adecuada para usted.

Niños mayores de 6 años de edad

Dosis al inicio del tratamiento

La dosis de inicio es 10 mg por kg de peso corporal una vez al día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento

Dependiendo de la respuesta a Zebinix, la dosis puede aumentarse en 10 mg por kg de peso corporal, a intervalos de una o dos semanas, hasta los 30 mg por kg de peso corporal. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

Niños $\geq$ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben tomar la misma dosis que los adultos.

La suspensión oral, otra forma farmacéutica del medicamento, puede ser más adecuada para la administración en niños. Consulte a su médico o farmacéutico.

Forma y vía de administración

Zebinix se administra por vía oral. Trague el comprimido con un vaso de agua.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede triturarlo y añadirlo a una pequeña cantidad de agua o compota de manzana para tomarlo inmediatamente.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, está en riesgo potencial de tener más crisis; o puede sentir que el latido de su corazón es irregular o más rápido. Contacte con su médico o vaya inmediatamente a un hospital si experimenta cualquiera de estos síntomas. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Zebinix

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zebinix

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Zebinix. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Zebinix, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Zebinix e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- mareo o somnolencia.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando;
- náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza;
- diarrea;
- visión doble o borrosa;
- dificultad para concentrarse;
- sensación de cansancio o disminución de la energía;
- temblor;
- erupción cutánea;
- análisis de sangre que muestran niveles bajos de sodio;
- disminución del apetito;
- dificultad para dormir;
- dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia);
- aumento de peso.

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos;
- alergia;
- estreñimiento;
- convulsiones;
- glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen disminución del nivel de hormonas tiroideas (detectada en los análisis de sangre), intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabellos finos y quebradizos, y baja temperatura corporal;
- problemas hepáticos (tales como aumento de las enzimas hepáticas);
- presión arterial alta o incremento intenso de la presión arterial;
- presión arterial baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie;
- análisis de sangre que muestren que tiene niveles bajos de sales (incluyendo cloruro), o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos;
- deshidratación;
- cambios en los movimientos oculares, visión difusa u ojos rojos;
- sufrir caídas;
- quemadura térmica;
- mala memoria u olvidos;
- llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones;
- incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito;
- agitación;
- déficit de atención/hiperactividad;
- irritabilidad;
- cambios del estado de ánimo o alucinaciones;
- dificultad para hablar;
- hemorragias nasales;

- dolor en el pecho;
- hormigueo o sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo;
- migraña;
- ardor;
- sensación anormal al tacto;
- alteraciones del olfato ;
- zumbidos en los oídos;
- dificultad para oír;
- hinchazón de piernas y brazos;
- acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca;
- heces negras;
- inflamación de encías o dolor en los dientes;
- sudoración o piel seca;
- picor;
- cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel) ;
- pérdida del cabello;
- infección urinaria;
- malestar general, debilidad o escalofríos;
- pérdida de peso;
- dolor muscular, dolor en extremidades, debilidad muscular;
- trastorno del metabolismo óseo;
- proteínas óseas aumentadas;
- enrojecimiento (sofoco), frío en las extremidades;
- latidos del corazón más lentos o irregulares ;
- somnolencia extrema;
- sedación;
- alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres;
- toxicidad medicamentosa;
- ansiedad.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reducción de las plaquetas que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas;
- Dolor intenso en la espalda o estómago (causado por la inflamación del páncreas);
- Reducción de los glóbulos blancos que hace más probable las infecciones;
- Máculas rojizas o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, ojos enrojecidos e inflamados y que pueden estar precedidos de fiebre y/o síntomas similares a la gripe (Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica) ;
- Inicialmente síntomas parecidos a la gripe, erupción en la cara, erupción generalizada, temperatura corporal elevada, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otras afecciones del cuerpo (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos) ;
- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la garganta, las manos, los pies, los tobillos o la parte inferior de las piernas;
- Urticaria (erupción cutánea con picor) ;.
- Letargo, confusión, espasmos musculares o un empeoramiento significativo de las convulsiones (posibles síntomas de niveles bajos de sodio en sangre debido a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH)).

El uso de Zebinix se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Se han comunicado trastornos óseos incluyendo osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento de los huesos) y fracturas con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. Hable con su médico o farmacéutico si está en tratamiento de larga duración con antiepilépticos, tiene historial de osteoporosis o toma esteroides.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zebinix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zebinix

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Zebinix 800 mg son blancos y oblongos, con una longitud de 19 mm. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 800” grabada en una de las caras y están ranurados en el lado opuesto. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 20, 30, 60 ó 90 comprimidos ó en envases múltiples conteniendo 180 (2x90) comprimidos, y en frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños, en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional,
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Zebinix 50 mg/ml suspensión oral acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix
3. Cómo tomar Zebinix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zebinix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zebinix y para qué se utiliza

Zebinix contiene el principio activo acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Zebinix se utiliza:

- como único medicamento (monoterapia) en pacientes adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- junto con otros medicamentos antiepilépticos (terapia adyuvante) en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años que sufren ataques epilépticos (convulsiones) que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). Estas convulsiones pueden estar seguidos o no de una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Zebinix para reducir el número de convulsiones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zebinix

No tome Zebinix:

- si es alérgico al acetato de eslicarbazepina, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zebinix

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica;
- si sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de niveles sanguíneos bajos de sales.

Informe a su médico:

- si tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Zebinix no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave;
- si tiene problemas hepáticos. Zebinix no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves;
- si usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico;
- si sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco, o tiene cualquier alteración del ritmo cardíaco;
- si sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro.

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Zebinix, comuníquese de inmediato con su médico.

Zebinix puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Zebinix a fin de evitar lesiones accidentales, tales como caídas.

Tenga especial cuidado con Zebinix

En la experiencia post comercialización, en pacientes tratados con Zebinix, se han comunicado reacciones cutáneas graves y que potencialmente pueden ser mortales, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si desarrolla una erupción grave u otro síntoma cutáneo (ver sección 4), deje de tomar Zebinix y consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente.

En pacientes de origen Thai y del grupo étnico chino Han el riesgo de reacciones graves en la piel, asociado a carbamazepina o compuestos químicamente relacionados se puede predecir mediante una analítica sanguínea de estos pacientes. Su médico le podrá aconsejar sobre la necesidad de dicho análisis de sangre antes de tomar Zebinix.

Niños

Zebinix no debe administrarse a niños de 6 años o menores.

Toma de Zebinix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Zebinix, o de que Zebinix interfiera con el efecto de tales medicamentos. Informe a su médico si está tomando:

- fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis;
- carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos adversos de Zebinix pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareo;
- anticonceptivos hormonales (tales como la píldora anticonceptiva) ya que Zebinix puede disminuir la efectividad de los mismos;

- simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis;
- rosuvastatina, un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol;
- el anticoagulante warfarina;
- antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs);
- no tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Zebinix, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Ver la sección “Embarazo y lactancia” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Zebinix si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Zebinix sobre el embarazo y el niño en gestación.

Si tiene intención de quedarse embarazada, hable con su médico antes de interrumpir el método anticonceptivo y antes de quedarse embarazada. Su médico puede decidir cambiar su tratamiento.

Hay datos limitados sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos y problemas con el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos, particularmente cuando se toma más de un medicamento antiepiléptico a la vez. Si está o cree que podría estar embarazada, informe a su médico inmediatamente. No debe dejar de tomar su medicamento hasta que lo haya comentado con su médico. Dejar de tomar su medicación sin consultar a su médico puede causar convulsiones, que podrían ser peligrosas para usted y su hijo en gestación. Su médico puede decidir cambiarle el tratamiento.

Si es una mujer en edad fértil y no está planeando quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Zebinix. Zebinix puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, tales como la píldora anticonceptiva, y hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix. Hable con su médico, quien discutirá con usted el tipo de anticonceptivo más adecuado para usar mientras esté tomando Zebinix. Si se suspende el tratamiento con Zebinix, debe seguir usando un método anticonceptivo eficaz hasta el final del ciclo menstrual en curso. Si toma Zebinix durante el embarazo, su bebé también corre el riesgo de tener problemas de sangrado inmediatamente después de nacer. Es posible que su médico le dé a usted y a su bebé un medicamento para prevenir esto.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Zebinix puede provocarle mareo, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

Zebinix contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y sulfitos

Zebinix suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) lo que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y sulfitos que raramente pueden producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo).

3. Cómo tomar Zebinix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos

Dosis al inicio del tratamiento

400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Zebinix, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Si esta tomando el Zebinix sólo (monoterapia), su médico puede valorar aumentarle la dosis a 1.600 mg una vez al día.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Zebinix. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Zebinix si tiene problemas renales graves.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si usted es una persona mayor y esta tomando Zebinix en monoterapia la dosis de 1.600 mg no es adecuada para usted.

Niños mayores de 6 años de edad

Dosis al inicio del tratamiento

La dosis de inicio es 10 mg por kg de peso corporal una vez al día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento

Dependiendo de la respuesta a Zebinix, la dosis puede aumentarse en 10 mg por kg de peso corporal, a intervalos de una o dos semanas, hasta los 30 mg por kg de peso corporal. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

Niños $\geq$ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben tomar la misma dosis que los adultos.

La suspensión oral, otra forma farmacéutica del medicamento,, puede ser más adecuada para la administración en niños. Consulte a su médico o farmacéutico.

Forma y vía de administración

Zebinix se administra por vía oral.

Zebinix suspensión oral puede administrarse con o sin alimentos.

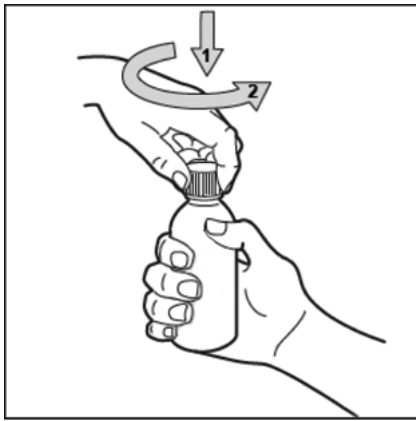
Agitar bien antes de usar.

Use siempre la jeringa oral proporcionada para tomar su medicamento.

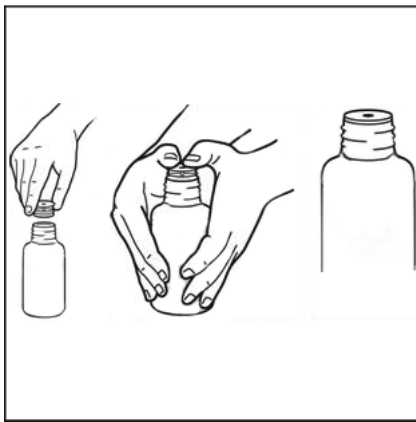
Instrucciones de uso:

Paso 1. Saque de la caja de carton, el frasco, la jeringa para uso oral y el adaptador del frasco.

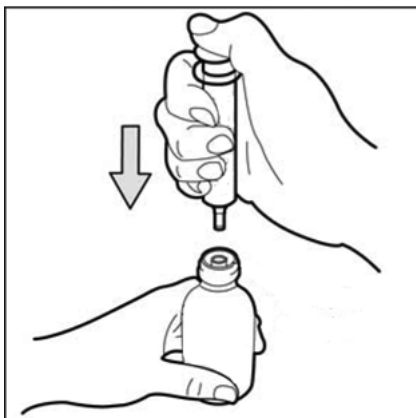
Paso 2. Agite el frasco por lo menos 10 segundos y retire el tapón de seguridad a prueba de niños presionándolo hacia abajo y girándolo en el sentido contrario a las agujas de reloj (a la izquierda).



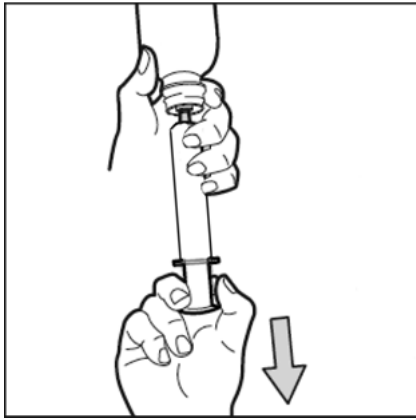
Paso 3. Insertar el adaptador en el cuello del frasco abierto. Puede necesitar aplicar cierta presión para insertarlo de forma segura. Una vez insertado, el adaptador no debe ser retirado del frasco. El frasco se puede cerrar con el tapón aún teniendo el adaptador colocado.



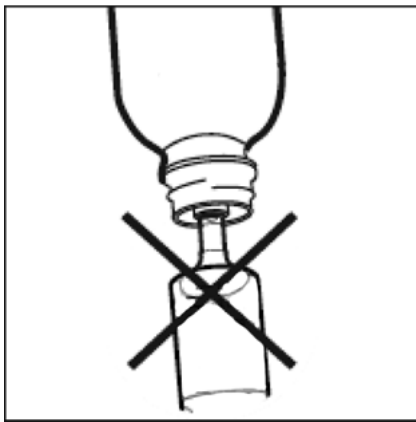
Paso 4. Para facilitar el proceso debe marcar el volumen deseado en la jeringa moviendo el émbolo. Inserte la punta de la jeringa para uso oral en el adaptador del frasco, manteniéndolo boca arriba. Empuje el émbolo totalmente hacia abajo. Esto creará una presión dentro del frasco que ayudará a la dosificación de la suspensión, forzándola a salir del frasco a la jeringa.



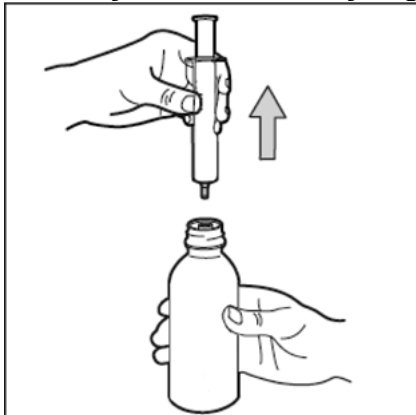
Paso 5: Sujete la jeringa en su lugar y gire el frasco boca abajo. Tire suavemente el émbolo de la jeringa para uso oral hasta el volumen deseado.



Paso 6: Si ve cualquier burbuja de aire en la jeringa, empuje el émbolo hacia arriba lo suficiente para expulsar las burbujas de aire grandes. Tire suavemente del émbolo hacia abajo hasta la dosis prescrita por su médico.



Paso 7. Gire el frasco boca arriba y retire la jeringa del frasco. Tenga cuidado, no empuje el émbolo hacia abajo mientras retira la jeringa del frasco.



Paso 8. Coloque el tapón del frasco girándolo en el sentido de las agujas del reloj (a la derecha).



Paso 9. Coloque la jeringa en la boca contra el interior de la mejilla. Presione el émbolo hacia abajo lentamente para liberar el Zebinix en su boca.

Paso 10: Enjuague la jeringa después de cada uso dentro de un vaso con agua limpia. Repita este proceso de limpieza tres veces.

Guarde, en la caja de cartón, el frasco y la jeringa para uso oral juntas, hasta el próximo uso.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, está en riesgo potencial de tener más crisis; o puede sentir que el latido de su corazón es irregular o más rápido. Contacte con su médico o vaya inmediatamente a un hospital si experimenta cualquiera de estos síntomas. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Zebinix

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zebinix

No suspenda súbitamente la administración de la suspensión oral. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Zebinix. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Zebinix, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Zebinix e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- ampollas o descamación de la piel y/o membranas mucosas, erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, párpados, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- mareo o somnolencia.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando;

- náuseas o vómitos;
- dolor de cabeza;
- diarrea ;
- visión doble o borrosa;
- dificultad para concentrarse;
- sensación de cansancio o disminución de la energía;
- temblor;
- erupción cutánea;
- análisis de sangre que muestran niveles bajos de sodio;
- disminución del apetito;
- dificultad para dormir;
- dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia);
- aumento de peso.

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos;
- alergia;
- estreñimiento;
- convulsiones;
- glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen disminución del nivel de hormonas tiroideas (detectada en los análisis de sangre), intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabellos finos y quebradizos, y baja temperatura corporal;
- problemas hepáticos (tales como aumento de las enzimas hepáticas);
- presión arterial alta o incremento intenso de la presión arterial;
- presión arterial baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie;
- análisis de sangre que muestren que tiene niveles bajos de sales (incluyendo cloruro), o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos;
- deshidratación;
- cambios en los movimientos oculares, visión difusa u ojos rojos;
- sufrir caídas;
- quemadura térmica;
- mala memoria u olvidos;
- llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones;
- incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito;
- agitación;
- déficit de atención/hiperactividad;
- irritabilidad;
- cambios del estado de ánimo o alucinaciones;
- dificultad para hablar;
- hemorragias nasales;
- dolor en el pecho;
- hormigueo o sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo;
- migraña;
- ardor;
- sensación anormal al tacto;
- alteraciones del olfato;
- zumbidos en los oídos;
- dificultad para oír;
- hinchazón de piernas y brazos;
- acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca;
- heces negras;
- inflamación de encías o dolor en los dientes;
- sudoración o piel seca;
- picor;

- cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel);
- pérdida del cabello;
- infección urinaria;
- malestar general, debilidad o escalofríos;
- pérdida de peso;
- dolor muscular, dolor en extremidades, debilidad muscular;
- trastorno del metabolismo óseo;
- proteínas óseas aumentadas;
- enrojecimiento (sofoco), frío en las extremidades;
- latidos del corazón más lentos o irregulares;
- somnolencia extrema;
- sedación;
- alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres;
- toxicidad medicamentosa;
- ansiedad.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reducción de las plaquetas que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas;
- Dolor intenso en la espalda o estómago (causado por la inflamación del páncreas);
- Reducción de los glóbulos blancos que hace más probable las infecciones;
- Máculas rojizas o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, ojos enrojecidos e inflamados y que pueden estar precedidos de fiebre y/o síntomas similares a la gripe (Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica);
- Inicialmente síntomas parecidos a la gripe, erupción en la cara, erupción generalizada, temperatura corporal elevada, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otras afecciones del cuerpo (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos);
- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la garganta, las manos, los pies, los tobillos o la parte inferior de las piernas;
- Urticaria (erupción cutánea con picor);
- Letargo, confusión, espasmos musculares o un empeoramiento significativo de las convulsiones (posibles síntomas de niveles bajos de sodio en sangre debido a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH)).

El uso de Zebinix se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Se han comunicado trastornos óseos incluyendo osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento de los huesos) y fracturas con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. Hable con su médico o farmacéutico si está en tratamiento de larga duración con antiepilépticos, tiene historial de osteoporosis o toma esteroides.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zebinix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Una vez que ha abierto el frasco, no debe usarlo durante más de 2 meses.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zebinix

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son goma xantana (E415), estearato de macrogol 100, parahidroxibenzoato de metilo (E218), sacarina sódica (E954), saborizante artificial de Tutti-Frutti (contiene maldodextrina, propilenglicol, saborizante natural y artificial, y goma arábica (E414), enmascaramiento del sabor (contiene propilenglicol, agua y aromatizante natural y artificial) y agua purificada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zebinix 50 mg/ml es una suspensión blanca a blanquecina.

La suspensión oral está envasada en frascos de cristal de color ambar con cierre de seguridad de HDPE a prueba de niños, que contienen 200 ml de suspensión oral, embalados en cajas de cartón. Cada caja de cartón contiene una jeringa graduada de polipropileno, de 10 ml, y un adaptador de copolímero para el frasco.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional,
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
teléfono: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
correo electrónico: info@bial.com

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.