

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, de color blanco, con la leyenda “ESL 200” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zebinix está indicado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

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.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse 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 una vez al día o 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. 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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

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.

Anticonceptivos orales

El acetato de eslicarbazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Zebinix (ver secciones 4.5 y 4.6).

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.

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

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Zebinix (es decir cambio a monoterapia).

Reacciones cutáneas

En el 1,1% del total de la población tratada con Zebinix en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

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 compuestos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de elicarbazepina 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.

La prevalencia del alelo HLA-B *1502 es insignificante, por ejemplo, en ascendentes europeos, africanos, y poblaciones hispanas estudiadas, y en poblaciones japonesas y coreanas (<1%).

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, TEN, 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 1,2 % 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 elicarbazepina. 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 elicarbazepina. 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 elicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de elicarbazepina. 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 1200 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 1200 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 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino 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.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 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 secciones 4.4 y 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 1200 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 1200 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

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

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia 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. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Debe revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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

Se han evaluado las potenciales reacciones adversas sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anormalidades importantes así como la incidencia de anormalidades esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe advertirse 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 estudios controlados con placebo en los que participaron 1842 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (1282 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 560 tratados con placebo), el 50,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 27,7% de los pacientes tratados con placebo presentaron 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 aparecidas durante el tratamiento, notificadas en los ensayos clínicos con pacientes epilépticos adultos, tanto en el grupo de acetato de eslicarbazepina como en el de placebo, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento fueron notificados por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla, se enumeran, según el Sistema de Clasificación de Órganos y la frecuencia, todas las reacciones adversas que se identificaron en la revisión de la totalidad de la base de datos de seguridad de acetato de eslicarbazepina. La revisión inicial se realizó considerando todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en estudios doble ciego de epilepsia dentro del grupo global de acetato de eslicarbazepina. También se tuvo en consideración lo siguiente: tasas de incidencia superior a placebo, gravedad, intensidad y evaluación de la causalidad de cada caso individual, coherencia con la farmacología de acetato de eslicarbazepina y los datos de estudios abiertos y datos de seguridad postcomercialización.

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 $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ 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.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	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		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, trastornos psicóticos		
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		Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
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			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 transaminasas elevadas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica		

Descripción de las reacciones adversas descritas

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, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), 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.

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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de acetato de eslicarbazepina. 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 posibiliten 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 y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en cuatro estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo aleatorizados, 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 probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 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 1200 mg por día.

Población pediátrica

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)

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 debidas al tratamiento (65,3%) es similar a la

población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes debidas al tratamiento 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).

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. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. 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 máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y 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 glucurónido. En total, la eslicarbazepina y su glucurónido corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónido.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1200 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 con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados 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.

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

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

2 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, embalados 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, 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 como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

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.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse 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 una vez al día o 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. 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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

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.

Anticonceptivos orales

El acetato de eslicarbazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Zebinix (ver secciones 4.5 y 4.6).

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.

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

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Zebinix (es decir cambio a monoterapia).

Reacciones cutáneas

En el 1,1% del total de la población tratada con Zebinix en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

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 compuestos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de elicarbazepina 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.

La prevalencia del alelo HLA-B * 1502 es insignificante, por ejemplo, en ascendentes europeos, africanos, y poblaciones hispanas estudiadas, y en poblaciones japonesas y coreanas (<1%).

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, TEN, 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 1,2% 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 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 1200 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 1200 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 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino 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.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 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 secciones 4.4 y 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 1200 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 1200 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

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

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia 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. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Debe revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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

Se han evaluado las potenciales reacciones adversas sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anormalidades importantes así como la incidencia de anormalidades esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe advertirse 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 estudios controlados con placebo en los que participaron 1842 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (1282 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 560 tratados con placebo), el 50,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 27,7% de los pacientes tratados con placebo presentaron 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 aparecidas durante el tratamiento, notificadas en los ensayos clínicos con pacientes epilépticos adultos, tanto en el grupo de acetato de eslicarbazepina como en el de placebo, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento fueron notificados por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla, se enumeran, según el Sistema de Clasificación de Órganos y la frecuencia, todas las reacciones adversas que se identificaron en la revisión de la totalidad de la base de datos de seguridad de acetato de eslicarbazepina. La revisión inicial se realizó considerando todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en estudios doble ciego de epilepsia dentro del grupo global de acetato de eslicarbazepina. También se tuvo en consideración lo siguiente: tasas de incidencia superior a placebo, gravedad, intensidad y evaluación de la causalidad de cada caso individual, coherencia con la farmacología de acetato de eslicarbazepina y los datos de estudios abiertos y datos de seguridad postcomercialización.

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 $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ 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.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo		
Trastornos del		Hiponatremia,	Desequilibrio		

metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	electrolítico, deshidratación, hipocloremia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, trastornos psicóticos		
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		Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
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			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 transaminasas elevadas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica		

Descripción de las reacciones adversas descritas

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, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), 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.

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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de acetato de eslicarbazepina. 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 posibiliten 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 y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en cuatro estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo aleatorizados, 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 probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 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 todos 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 1200 mg por día.

Población pediátrica

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)

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 debidas al tratamiento (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes debidas al tratamiento 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).

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. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. 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 máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y 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 400-1200 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 con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados 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.

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

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 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, 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 como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

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.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse 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 una vez al día o 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. 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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

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.

Anticonceptivos orales

El acetato de eslicarbazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Zebinix (ver secciones 4.5 y 4.6).

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.

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

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Zebinix (es decir cambio a monoterapia).

Reacciones cutáneas

En el 1,1% del total de la población tratada con Zebinix en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

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 compuestos 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.

La prevalencia del alelo HLA-B * 1502 es insignificante, por ejemplo, en ascendentes europeos, africanos, y poblaciones hispanas estudiadas, y en poblaciones japonesas y coreanas (<1%).

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, TEN, 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 1,2% 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 cardiaca), 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 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 1200 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 1200 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 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino 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.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 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 secciones 4.4 y 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 1200 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 1200 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

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

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia 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. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Debe revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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

Se han evaluado las potenciales reacciones adversas sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anomalías importantes así como la incidencia de anomalías esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe advertirse 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 estudios controlados con placebo en los que participaron 1842 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (1282 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 336 tratados con placebo), el 50,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 27,7% de los pacientes tratados con placebo presentaron 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 aparecidas durante el tratamiento, notificadas en los ensayos clínicos con pacientes epilépticos adultos, tanto en el grupo de acetato de eslicarbazepina como en el de placebo, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento fueron notificados por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla, se enumeran, según el Sistema de Clasificación de Órganos y la frecuencia, todas las reacciones adversas que se identificaron en la revisión de la totalidad de la base de datos de seguridad de acetato de eslicarbazepina. La revisión inicial se realizó considerando todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en estudios doble ciego de epilepsia dentro del grupo global de acetato de eslicarbazepina. También se tuvo en consideración lo siguiente: tasas de incidencia superior a placebo, gravedad, intensidad y evaluación de la causalidad de cada caso individual, coherencia con la farmacología de acetato de eslicarbazepina y los datos de estudios abiertos y datos de seguridad postcomercialización.

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 $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ 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.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	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		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, trastornos psicóticos		
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		Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
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			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 transaminasas elevadas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica		

Descripción de las reacciones adversas descritas

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, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), 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.

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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de acetato de eslicarbazepina. 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 posibiliten 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 y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en cuatro estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo aleatorizados, 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 probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 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 todos 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 1200 mg por día.

Población pediátrica

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)

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 debidas al tratamiento (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes debidas al tratamiento 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).

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. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. 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 máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y 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 400-1200 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 con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados 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.

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

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.

6.6 Naturaleza y contenido del envase

Blisters 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, embalados 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, 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 como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Zebinix debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

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.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Zebinix de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse 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 una vez al día o 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. 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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Zebinix puede administrarse con o sin alimentos.

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.

Anticonceptivos orales

El acetato de eslicarbazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Zebinix (ver secciones 4.5 y 4.6).

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.

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

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Zebinix (es decir cambio a monoterapia).

Reacciones cutáneas

En el 1,1% del total de la población tratada con Zebinix en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

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 compuestos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de elicarbazepina 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.

La prevalencia del alelo HLA-B * 1502 es insignificante, por ejemplo, en ascendentes europeos, africanos, y poblaciones hispanas estudiadas, y en poblaciones japonesas y coreanas (<1%).

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, TEN, 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 1,2% 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 elicarbazepina. 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 elicarbazepina. 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 elicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de elicarbazepina. 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 1200 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 1200 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 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino 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.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 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 secciones 4.4 y 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 1200 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 1200 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

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

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia 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. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Debe revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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

Se han evaluado las potenciales reacciones adversas sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anormalidades importantes así como la incidencia de anormalidades esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, advertirse 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 estudios controlados con placebo en los que participaron 1842 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (1282 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 560 tratados con placebo), el 50,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 27,7% de los pacientes tratados con placebo presentaron 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 aparecidas durante el tratamiento, notificadas en los ensayos clínicos con pacientes epilépticos adultos, tanto en el grupo de acetato de eslicarbazepina como en el de placebo, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento fueron notificados por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla, se enumeran, según el Sistema de Clasificación de Órganos y la frecuencia, todas las reacciones adversas que se identificaron en la revisión de la totalidad de la base de datos de seguridad de acetato de eslicarbazepina. La revisión inicial se realizó considerando todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en estudios doble ciego de epilepsia dentro del grupo global de acetato de eslicarbazepina. También se tuvo en consideración lo siguiente: tasas de incidencia superior a placebo, gravedad, intensidad y evaluación de la causalidad de cada caso individual, coherencia con la farmacología de acetato de eslicarbazepina y los datos de estudios abiertos y datos de seguridad postcomercialización.

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 $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ 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.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	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		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, trastornos psicóticos		
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		Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
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			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 transaminasas elevadas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica		

Descripción de las reacciones adversas descritas

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, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), 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.

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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de acetato de eslicarbazepina. 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 posibiliten 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 y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en cuatro estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo aleatorizados, 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 probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 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 todos 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 1200 mg por día.

Población pediátrica

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).

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 debidas al tratamiento (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes debidas al tratamiento 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).

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. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. 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 máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y 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 400-1200 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 con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Zebinix se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados 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.

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

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.

Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, embalados 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

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)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y 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)

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 200 mg

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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 200 mg

(únicamente 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 - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/514/002 14 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/514/003 28 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/514/004 7 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/514/005 14 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/514/006 28 comprimidos - Blíster de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 400 mg

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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 600 mg

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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 600 mg

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 800 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

Blíster de ALU/ALU
Blíster 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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zebinix 800 mg

(únicamente 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 presenten 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 en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no 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 cardiaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

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.

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

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, 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 bajos niveles sanguíneos 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.

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.

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 y adolescentes

Zebinix no debe administrarse a niños ni adolescentes.

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 las mismas;
- 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 tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- 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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento..

No hay datos sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Zebinix puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.

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

Hay dos regímenes de administración para 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 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

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.

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 toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, comuníquese con un médico o vaya inmediatamente a urgencias de un hospital. 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:

- erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, 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).

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos
- hipersensibilidad
- estreñimiento/convulsiones
- glándula tiroidea 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
- 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
- prurito
- 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
- osteocalcina aumentada
- 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.

Los efectos adversos **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

- reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- dolor intenso en la espalda y el estómago (causado por una inflamación del páncreas)
- reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): los signos y síntomas pueden incluir erupción cutánea, fiebre, fatiga, inflamación de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos) y alteraciones en el hígado, el riñón o la función pulmonar; el DRESS puede desarrollarse semanas después de iniciar el tratamiento.

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 Anexo 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. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 200” grabada en una de las caras y están ranurados en el lado opuesto. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

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

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
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 94 443 80 00

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

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>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

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 presenten 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 en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no 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 cardiaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

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.

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

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, 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 bajos niveles sanguíneos 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.

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.

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 y adolescentes

Zebinix no debe administrarse a niños ni adolescentes.

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 las mismas;
- 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 tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- 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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento..

No hay datos sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Zebinix puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.

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

Hay dos regímenes de administración para 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 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

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.

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.

La ranura sirve únicamente para ayudar a fraccionar el comprimido en dos partes y facilitar la deglución, pero no lo divide en dos dosis iguales.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, comuníquese con un médico o vaya inmediatamente a urgencias de un hospital. 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:

- erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, 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).

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos
- hipersensibilidad
- estreñimiento/convulsiones
- glándula tiroidea 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
- 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
- prurito
- cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel)
- pérdida del cabello
- infección urinaria
- malestar general, debilidad o escalofríos
- pérdida de pesodolor muscular, dolor en extremidades, debilidad muscular
- trastorno del metabolismo óseo
- osteocalcina aumentada
- 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.

Los efectos adversos **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

- reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- dolor intenso en la espalda y el estómago (causado por una inflamación del páncreas)
- reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): los signos y síntomas pueden incluir erupción cutánea, fiebre, fatiga, inflamación de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos) y alteraciones en el hígado, el riñón o la función pulmonar; el DRESS puede desarrollarse semanas después de iniciar el tratamiento.

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 Anexo 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. 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

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
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 94 443 80 00

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

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)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

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>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

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 presenten 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 en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no 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 cardiaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

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.

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

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, 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 bajos niveles sanguíneos 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.

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.

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 y adolescentes

Zebinix no debe administrarse a niños ni adolescentes.

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 las mismas;
- 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 tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- 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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento..

No hay datos sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Zebinix puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.

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

Hay dos regímenes de administración para 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 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

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.

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.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, comuníquese con un médico o vaya inmediatamente a urgencias de un hospital. 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:

- erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, 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).

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientos
- hipersensibilidad
- estreñimiento
- convulsiones
- glándula tiroidea 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
- 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
- prurito
- 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
- osteocalcina aumentada
- 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.

Los efectos adversos **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

- reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- dolor intenso en la espalda y el estómago (causado por una inflamación del páncreas)
- reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): los signos y síntomas pueden incluir erupción cutánea, fiebre, fatiga, inflamación de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos) y alteraciones en el hígado, el riñón o la función pulmonar; el DRESS puede desarrollarse semanas después de iniciar el tratamiento.

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 [Anexo 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. 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

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
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 94 443 80 00

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

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>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

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 presenten 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 en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no 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 cardiaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Advertencias y precauciones

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.

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

Informe a su médico de inmediato:

- si presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, 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 bajos niveles sanguíneos 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.

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.

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 y adolescentes

Zebinix no debe administrarse a niños ni adolescentes.

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 las mismas;
- 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 tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- 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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento..

No hay datos sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Zebinix. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Zebinix puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.

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

Hay dos regímenes de administración para 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 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

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.

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.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si toma más Zebinix del que debe

Si accidentalmente toma más Zebinix del que debe, comuníquese con un médico o vaya inmediatamente a urgencias de un hospital. 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:

- erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, 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).

Los efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- torpeza de movimientoshipersensibilidad
- estreñimiento
- convulsiones
- glándula tiroidea 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
- 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
- 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
- prurito
- 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
- osteocalcina aumentada
- 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.

Los efectos adversos **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

- reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- dolor intenso en la espalda y el estómago (causado por una inflamación del páncreas)
- reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones.

Los efectos adversos de **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

- Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): los signos y síntomas pueden incluir erupción cutánea, fiebre, fatiga, inflamación de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos) y alteraciones en el hígado, el riñón o la función pulmonar; el DRESS puede desarrollarse semanas después de iniciar el tratamiento.

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 Anexo 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. 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, 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

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
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 94 443 80 00

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

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>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.