

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 200' numa face e com uma ranhura na outra, com um comprimento de 11 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

- como monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada;
- como terapêutica adjuvante em doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Zebinix pode ser tomado como monoterapia ou ser adicionado a uma terapêutica anticonvulsivante existente. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Alguns doentes em regime de monoterapia poderão beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose na população idosa desde que a função renal não esteja comprometida. Devido à existência de dados muito limitados sobre o regime de monoterapia com 1600 mg em idosos, esta dose não está recomendada para esta população.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (CL_{CR}) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso Hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

A dose inicial recomendada é 10 mg/kg/dia uma vez por dia. A dose deve ser aumentada em incrementos semanais ou bi-semanais de 10 mg/kg/dia até 30 mg/kg/dia com base na resposta individual. A dose máxima é de 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1.).

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

Crianças com peso de 60 kg ou mais devem tomar a mesma dose dos adultos.

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina em crianças com 6 anos de idade ou menos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir comprimidos inteiros, os comprimidos podem ser esmagados e misturados com água ou alimentos moles, como por exemplo puré de maçã, imediatamente antes de utilizar, e administrados por via oral.

Substituição de formulações

Com base nos dados de biodisponibilidade comparativos entre os comprimidos e a suspensão oral, pode ser feita a substituição de uma formulação para a outra.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Doenças do sistema nervoso

O acetato de eslicarbazepina foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Outras advertências e precauções

Se Zebinix for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

Reações cutâneas

Em estudos clínicos em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,2% do total da população tratada com Zebinix como terapêutica adjuvante. Foram notificados casos de

urticária e angioedema em doentes que tomavam Zebinix. O angioedema no contexto de uma reação de hipersensibilidade/ anafilática associado a edema da laringe pode ser fatal. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com acetato de eslicarbazepina deverá ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado um tratamento alternativo.

Foram notificadas com o tratamento com Zebinix, na experiência pós-comercialização, reações adversas cutâneas graves (conhecidas como SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. No momento da prescrição os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorizados cuidadosamente para o aparecimento de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Zebinix deverá ser interrompido imediatamente e considerar-se um tratamento alternativo (conforme adequado). Se os doentes desenvolverem estas reações, o tratamento com Zebinix nunca mais pode ser reiniciado nestes doentes.

Alelo HLA-B*1502 - em indivíduos de etnia chinesa Han, de etnia Thai e outras populações Asiáticas

O HLA-B*1502 em indivíduos de etnia chinesa Han ou de etnia Thai tem demonstrado estar fortemente associado ao risco de desenvolverem as reações severas cutâneas conhecidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina.

A estrutura química do acetato de eslicarbazepina é similar à da carbamazepina, e é possível que doentes que são positivos para o HLA-B*1502 possam também estar em risco para o SJS após tratamento com acetato de eslicarbazepina.

A prevalência de portadores do HLA-B*1502 é de aproximadamente 10% nas populações de etnia chinesa Han ou de etnia Thai.

Sempre que possível, estes indivíduos devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas.

Se os doentes dessas origens étnicas forem testados positivamente para o alelo HLA-B*1502, o uso do acetato de eslicarbazepina deve ser considerado se se considerar que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Devido à prevalência deste alelo em outras populações Asiáticas (ex. acima de 15% nas Filipinas e Malásia) pode-se considerar a possibilidade de testar geneticamente as populações em risco relativamente à presença do HLA-B*1502.

Alelo HLA- A*3101 - descendentes Europeus e populações Japonesas

Existem alguns dados que sugerem que o HLA- A*3101 está associado ao risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas pela carbamazepina incluindo, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de DRESS, ou menos severa pustulose exantematosa generalizada aguda e erupção cutânea maculopapulosa em descendentes Europeus ou em Japoneses.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre etnias. O alelo HLA-A*3101 tem uma prevalência de 2 a 5% nas populações Europeias e aproximadamente 10% na população Japonesa.

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%.

Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência.

A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR. Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com $CL_{CR} < 30$ ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Compromisso hepático

Como os dados clínicos são limitados em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com compromisso hepático grave, o acetato de eslicarbazepina deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não estando recomendado o seu uso em doentes com compromisso hepático grave.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia alterações da coordenação e tonturas. Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

Lamotrigina

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e, portanto, é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o

acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e consequentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

Topiramato

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

Valproato e levetiracetam

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

Oxcarbazepina

O uso concomitante de acetato de eslicarbazepina com oxcarbazepina não é recomendado devido à possível sobreexposição a metabolitos ativos.

Outros medicamentos

Contracetivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Houve uma redução em média de 36-39% na exposição sistémica em voluntários saudáveis quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia. O mecanismo desta redução é desconhecido, mas pode ser devido à interferência no transporte para rosuvastatina isolada ou em combinação com indução do seu metabolismo. Como a relação entre a exposição e a atividade da substância não é clara, a monitorização da resposta ao tratamento (ex.níveis de colesterol) é recomendada.

Varfarina

A coadministração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%), mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardiovasculares e malformações do tubo neural. Deve ser prestado um aconselhamento médico especializado, no que diz respeito a potenciais riscos para o feto que podem ser provocados quer pelas crises epiléticas, quer pelo tratamento antiepilético, a todas as mulheres com potencial para engravidar em tratamento antiepilético, especialmente a mulheres que planeiam gravidez ou que se encontrem grávidas. A descontinuação abrupta do tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) deve ser evitada dado que pode provocar crises epiléticas que podem ter consequências graves para a mulher e para o embrião ou feto.

Sempre que seja possível, a monoterapia é preferível no tratamento da epilepsia na gravidez, uma vez que o tratamento com vários FAE pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente com a monoterapia, dependendo dos FAE associados.

Foram observadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças de mães com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético. Não existem dados disponíveis para o acetato de eslicarbazepina sobre este risco.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o recurso a outros métodos anticoncepcionais eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contraceção eficaz (como por exemplo um dispositivo intra-uterino) ou duas formas complementares de contraceção incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, aquando da escolha do método anticoncepcional.

Risco relacionado com acetato de eslicarbazepina

A quantidade de dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver [Fertilidade secção 5.3](#)). O risco em humanos (incluindo malformações congénitas relevantes, perturbações do neurodesenvolvimento e outros efeitos tóxicos reprodutivos) é desconhecido.

O acetato de eslicarbazepina não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o benefício seja considerado superior ao risco, após cuidadosa avaliação de outras opções terapêuticas consideradas alternativas e adequadas.

Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Zebinix deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina/metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do acetato de eslicarbazepina na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram disfunção da fertilidade após o tratamento com acetato de eslicarbazepina (ver [secção 5.3](#)).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zebinix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos (tratamento como terapêutica adjuvante e monoterapia), 2434 doentes com crises epiléticas parciais foram tratados com acetato de eslicarbazepina (1983 doentes adultos e 451 doentes pediátricos), tendo 51% experimentado reações adversas.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Os riscos que foram identificados para Zebinix são maioritariamente de classe, efeitos indesejáveis dependentes da dose. As reações adversas mais comuns relatadas nos estudos controlados com placebo em terapêutica adjuvante com doentes epiléticos adultos, bem como num estudo controlado com substância ativa em monoterapia, comparando o acetato de eslicarbazepina com carbamazepina de libertação controlada, são tonturas, sonolência, dor de cabeça e náusea. A maioria das reações adversas foram reportadas em <3% dos sujeitos em qualquer grupo de tratamento.

Reações adversas cutâneas graves (SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificadas no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas associadas ao acetato de eslicarbazepina obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se apresentadas no quadro abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção na classificação de reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1: Reações adversas emergentes do tratamento associadas a Zebinix, obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	

Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	Síndrome tipo SIADH (Secreção inapropriada de hormona antidiurética) com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolalidade sérica (sangue), vômitos, cefaleia, estado confusional ou outros sinais e sintomas neurológicos
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	

Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações cutâneas, prurido, dermatite alérgica	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), angioedema, urticária.
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo			Mialgia, alteração metabólica óssea, fraqueza muscular, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Infeção do trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local da administração		Fadiga, alterações da marcha, astenia	Mal-estar, arrepios, edema periférico	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Redução da pressão arterial, diminuição do peso, aumento da pressão arterial, redução dos níveis de sódio no sangue, cloretemia anormal diminuída, osteocalcina aumentada, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento das enzimas hepáticas	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Intoxicação medicamentosa, queda, queimadura térmica	

Descrição das reações adversas selecionadas

Afecções oculares e doenças do sistema nervoso

Em ensaios controlados com placebo, foram observadas as seguintes reações adversas: diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), dificuldade de coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante) em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina, ver secção 4.5.

Intervalo PR

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia).

Reações adversas relacionadas com a classe

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, lúpus eritematoso sistêmico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Existem registos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes sob terapêutica de longa duração com os antiepiléticos estruturalmente relacionados, carbamazepina e oxcarbazepina. O mecanismo pelo qual o metabolismo ósseo é afetado não foi identificado.

População pediátrica

Em estudos controlados com placebo que envolveram doentes com idades entre os 2 e os 18 anos com crises epiléticas parciais (238 a receber tratamento com acetato de eslicarbazepina e 189 com placebo) verificou-se que 35,7% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 19% dos doentes tratados com placebo apresentaram reações adversas ao tratamento. As reações adversas mais comuns no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina foram diplopia (5,0%), sonolência (8,0%) e vômitos (4,6%).

O perfil de reações adversas ao acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante em ambos os grupos. No grupo de doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, as reações adversas mais comuns, observadas em mais de dois doentes tratados com acetato de eslicarbazepina, foram diplopia (9,5%), sonolência (7,4%), tonturas (6,3%), convulsões (6,3%) e náuseas (3,2%); no grupo de doentes com idades entre os 12 e os 18 anos foram sonolência (7,4%), vômitos (4,2%), diplopia (3,2%) e fadiga (3,2%). A segurança de Zebinix em crianças com seis anos ou menos ainda não está estabelecida.

O perfil de segurança do acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante entre adultos e doentes pediátricos, com exceção da agitação (comum, 1,3%) e dor abdominal (comum, 2,1%) que foram mais comuns nas crianças do que nos adultos. Tonturas, sonolência, vertigem, astenia, perturbações na marcha, tremor, ataxia, perturbações no equilíbrio, visão turva, diarreia; *rash* e hiponatremia foram reações menos comuns em crianças do que nos adultos. Dermatite alérgica (pouco frequente, 0,8%) foi reportada apenas na população pediátrica.

Os dados de segurança a longo prazo na população pediátrica, obtidos em extensões abertas do estudo de fase III, foram consistentes com o conhecido perfil de segurança do produto, sem novas descobertas relevantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Após uma sobredosagem com acetato de eslicarbazepina foram observados sintomas principalmente associados ao sistema nervoso central (ex. convulsões de todos os tipos, *status epilepticus*) e distúrbios cardíacos (ex. arritmia cardíaca). Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, impedindo o seu retorno ao estado ativo e prevenindo assim o disparo neuronal repetitivo.

Efeitos farmacodinâmicos

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

Eficácia clínica

População adulta

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante foi demonstrada em quatro ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.703 doentes adultos randomizados com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg (apenas nos ensaios -301 e -302), 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução $\geq 50\%$ (analisados 1581) na frequência de crises foi de 19,3% com o placebo, 20,8% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 35,3% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como monoterapia foi demonstrada num estudo em dupla ocultação controlado com substância ativa (carbamazepina de libertação controlada) envolvendo 815 doentes adultos aleatorizados com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas. O acetato de eslicarbazepina foi testado a doses de 800 mg, 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As doses do comparador ativo, a carbamazepina de libertação controlada, foram de 200 mg, 400 mg e 600 mg, duas vezes por dia. Todos os indivíduos foram aleatorizados para a dose mais baixa e, apenas depois da ocorrência de uma crise epilética, escalados para o nível de dosagem seguinte. Dos 815 doentes aleatorizados, 401 doentes foram tratados com acetato de eslicarbazepina uma vez por dia [271 doentes (67,6%) permaneceram no nível de dosagem de 800 mg, 70 doentes (17,5%) permaneceram no nível de dosagem de 1200 mg e 60 doentes (15,0%) foram tratados com 1600 mg]. Na análise de eficácia primária, na qual os doentes que abandonaram o estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento, 71,1% dos indivíduos foram classificados como livres de crises no grupo de acetato de eslicarbazepina e 75,6% no grupo de carbamazepina de libertação controlada durante o período de avaliação de 26 semanas (diferença de riscos média -4,28%, intervalo de confiança de 95%: [-10,30; 1,74]. O efeito do tratamento observado durante o período de avaliação de 26 semanas manteve-se ao longo de 1 ano de tratamento, com 64,7 % dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 70,3% doentes tratados com carbamazepina de libertação controlada classificados como livres de crises (diferença de riscos média -5,46%, intervalo de confiança de 95%: [-11,88; 0,97]. Na análise de falha do tratamento (risco de crise) baseada na análise de tempo até ao evento (análise Kaplan-Meier e regressão Cox), a análise Kaplan-Meier estima que o risco de crise no final do período de avaliação foi de 0,06 com carbamazepina e 0,12 com acetato de eslicarbazepina e verifica um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

Ao fim de 1 ano, a probabilidade de um doente descontinuar o tratamento devido a reações adversas ou falta de eficácia foi calculada em 0,26 em relação ao acetato de eslicarbazepina e em 0,21 em relação à carbamazepina de libertação controlada.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina na conversão para monoterapia foi avaliada em 2 estudos aleatorizados e controlados, em dupla ocultação, envolvendo 365 doentes adultos com crises epiléticas parciais. O acetato de eslicarbazepina foi testado em doses de 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As taxas de doentes que ficaram

livres de crises durante o total do período de 10 semanas de monoterapia foram, respetivamente, 7,6% (1600 mg) e 8,3 % (1200 mg) num dos estudos, e 10,0% (1600 mg) e 7,4 % (1200 mg) no outro.

População idosa

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante em doentes idosos com crises epiléticas parciais foram avaliadas num estudo não controlado, com duração de 26 semanas, envolvendo 72 doentes idosos (idade ≥ 65 anos). Os dados evidenciam que a incidência das reacções adversas nesta população (65,3%), é semelhante ao da população geral envolvida nos estudos de epilepsia em dupla ocultação (66,8%). As reacções adversas individuais mais frequentes foram tonturas (12,5 % dos indivíduos), sonolência (9,7%), fadiga, convulsão e hiponatremia (8,3%, cada), nasofaringite (6,9%) e infeção do tracto respiratório superior (5,6%). Cinquenta dos 72 indivíduos completaram o período de 26 semanas de tratamento, o que corresponde a uma taxa de retenção de 69,4% (ver na secção 4.2 a informação sobre o uso em idosos). Os dados sobre o regime de monoterapia na população idosa são limitados. Apenas poucos indivíduos (N=27) com idade superior a 65 anos foram tratados com acetato de eslicarbazepina no estudo de monoterapia.

População pediátrica

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante nas crises epiléticas parciais em crianças foi avaliada num estudo de fase II em crianças com idades entre os 6 e os 16 anos (n=123) e num estudo de fase III em crianças com idades entre os 2 e os 18 anos (n=304). Ambos os estudos foram de dupla ocultação e controlados com placebo, com uma duração da fase de manutenção de 8 semanas (estudo 208) e 12 semanas (estudo 305), respetivamente. O estudo 208 incluiu 2 extensões abertas adicionais, subsequentes de longo-prazo (1 ano para a parte II e 2 anos para a parte III) e o estudo 305 incluiu 4 períodos de extensão aberta subsequentes, de longo-prazo (1 ano para as Partes II, III e IV e 2 anos para a Parte V). O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 20 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, até um máximo de 1200 mg/dia. A dose alvo foi de 30 mg/kg/dia no estudo 208 e 20 mg/kg/dia no estudo 305. As doses foram ajustadas com base na tolerabilidade e resposta ao tratamento.

No período de dupla ocultação do estudo de fase II, o *endpoint* secundário foi a avaliação da eficácia. A redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises desde a *baseline* ao período de manutenção foi significativamente ($p<0,001$) maior com acetato de eslicarbazepina (-34,8%) do que com o placebo (-13,8%). O número de respondedores (doentes com redução $\geq 50\%$ da frequência padronizada de crises) foi de 42 doentes (50,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 10 doentes (25,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$).

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p=0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p=0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose. Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p=0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não seja estatisticamente significativa ($p=0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305 foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/dia). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p=0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

Na extensão aberta subsequente de 1 ano (Parte II) do estudo de fase III (análise Intenção de Tratar, N=225), a taxa total de respondedores foi de 46.7% (aumentando de forma constante de 44.9% (semanas 1-4) para 57.5% (semanas > 40)). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 6.1 (diminuindo de 7.0 (semanas 1-4) para 4.0 (semanas > 40), resultando numa variação relativa mediana de -46.7%, em comparação com a *baseline*). A variação relativa mediana foi maior no grupo placebo anterior (-51.4%) do que no grupo ESL anterior (-40.4%). A proporção de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) comparado com a *baseline* foi 14.2%.

Nas 3 extensões abertas subsequentes (análise Intenção de Tratar, N=148), a taxa de respondedores global foi de 26.6% quando comparado com as *baseline* das partes III-V (i.e. nas últimas 4 semanas da parte II). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 2.4 (resultando numa variação relativa mediana desde a *baseline* das partes III-V de -22.9%). A redução relativa mediana global na Parte I foi maior nos doentes tratados com

ESL (-25.8%) do que nos doentes tratados com placebo (-16.4%). A proporção global de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) quando comparado com a *baseline* das Partes III-V foi de 25.7%.

Dos 183 doentes que completaram as partes I e II do estudo, 152 doentes foram envolvidos na parte III. Destes, 65 doentes receberam ESL e 87 doentes receberam placebo durante a parte de dupla-ocultação do estudo. 14 doentes (9.2%) completaram a fase aberta do tratamento com ESL até à parte V. A razão mais frequente para descontinuação durante qualquer parte do estudo foi por pedido do promotor (30 doentes na parte III [19.7% dos doentes que entraram na parte III], 9 na parte IV [9.6% dos doentes que entraram na parte IV], e 43 na parte V [64.2% dos doentes que entraram na Parte V]).

Tendo em consideração as limitações da natureza de dados não controlados de fase aberta, a resposta a longo-prazo ao acetato de eslicarbazepina nas partes abertas do estudo foi globalmente mantida.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zebinix em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da epilepsia com crises parciais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. A C_{max} da eslicarbazepina é alcançada 2 a 3 h após a dose (t_{max}). A biodisponibilidade pode ser considerada elevada porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) da eslicarbazepina após administração por via oral na forma de um comprimido esmagado misturado com puré de maçã e administrado com água é comparável à administração do comprimido inteiro.

Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

A eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e tem propriedades inibitórias do CYP2C19 (como indicado na secção 4.5).

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira indução da glucoronidação mediada por UGT1A1.

Eliminação

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderado mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Zebinix recomenda-se o ajuste da dose em doentes adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2).

Não se recomenda o uso de acetato de eslicarbazepina em crianças com idade compreendida entre 2 e 6 anos. Nesta idade a atividade intrínseca do processo de eliminação ainda não atingiu a maturação.

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso hepático moderado após administração de doses orais múltiplas. O compromisso hepático moderado não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2).

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

População pediátrica

À semelhança do que ocorre nos adultos, o acetato de eslicarbazepina é extensivamente convertido em eslicarbazepina. Os níveis plasmáticos de acetato de eslicarbazepina permanecem habitualmente abaixo do limite de quantificação, após a administração oral. A C_{max} da eslicarbazepina é atingida 2 a 3 horas (t_{max}) após a administração. Verificou-se ainda que o peso corporal interfere no volume de distribuição e na *clearance*. Não obstante a relação da idade, independentemente do peso corporal, com a *clearance* do acetato de eslicarbazepina também não pode ser excluída, particularmente no grupo de idades mais jovem (2-6 anos).

Crianças com 6 anos ou menos

A análise farmacocinética mostrou que no subgrupo de crianças com idade entre os 2 e os 6 anos são necessárias doses de 27,5 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia para que se consiga uma exposição equivalente às doses terapêuticas de 20 e 30 mg/kg/dia que se verifica nas crianças com mais de 6 anos de idade.

Crianças com mais de 6 anos

A análise farmacocinética da população indicou que a exposição observada à eslicarbazepina é semelhante entre as crianças com mais de 6 anos de idade a tomar 20 e 30 mg/kg/dia e os adultos tratados com 800 e 1200 mg de acetato de eslicarbazepina uma vez por dia, respetivamente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Estudos em animais jovens

Em estudos de dose repetida em cães jovens, o perfil de toxicidade foi semelhante ao observado em animais adultos. Num estudo de 10 meses em fêmeas a receber doses altas foram observadas diminuições no conteúdo mineral ósseo, área óssea e/ou densidade mineral óssea nas vertebrae lombares e/ou no fêmur, para níveis de exposição menores do que os níveis de exposição clínica à eslicarbazepina verificados em crianças.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Foi observada disfunção da fertilidade em ratos fêmea; as diminuições na implantação e nos embriões vivos observadas no estudo de fertilidade em ratos podem indicar consequências na fertilidade das fêmeas, não tendo sido, no entanto, avaliada a contagem dos corpos lúteos. O acetato de eslicarbazepina não apresentou efeito teratogénico em ratos e coelhos, mas verificaram-se anomalias no esqueleto de ratinhos. Foram observados atrasos na ossificação, baixo peso fetal, aumento das anomalias *minor* esqueléticas e viscerais para doses tóxicas maternas em estudos de embriotoxicidade em ratinhos, ratos e coelhos. Em estudos peri/pós-natais em ratinhos e ratos foi observado um atraso no desenvolvimento sexual da geração F1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/alumínio colocados em embalagens de cartão contendo 20 ou 60 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade, com fecho de segurança para crianças, colocados em embalagens de cartão contendo 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, circulares biconvexos, gravados 'ESL 400' numa face e com uma ranhura na outra, com diâmetro de 11 mm. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

- como monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada;
- como terapêutica adjuvante em doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Zebinix pode ser tomado como monoterapia ou ser adicionado a uma terapêutica anticonvulsivante existente. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Alguns doentes em regime de monoterapia poderão beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose na população idosa desde que a função renal não esteja comprometida. Devido à existência de dados muito limitados sobre o regime de monoterapia com 1600 mg em idosos, esta dose não está recomendada para esta população.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes, adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (CL_{CR}) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias alternados durante 2 semanas, seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

A dose inicial recomendada é 10 mg/kg/dia uma vez por dia. A dose deve ser aumentada com incrementos semanais ou bi-semanais de 10 mg/kg/dia até 30 mg/kg/dia com base na resposta individual. A dose máxima é de 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1.).

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

Crianças com peso de 60 kg ou mais devem tomar a mesma dose dos adultos.

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina em crianças com 6 anos de idade ou menos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir comprimidos inteiros, os comprimidos podem ser esmagados e misturados com água ou alimentos moles, como por exemplo puré de maçã, imediatamente antes de utilizar, e administrados por via oral.

Substituição de formulações

Com base nos dados de biodisponibilidade comparativos entre os comprimidos e a suspensão oral, pode ser feita a substituição de uma formulação para a outra.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Doenças do sistema nervoso

O acetato de eslicarbazepina foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Outras advertências e precauções

Se Zebinix for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

Reações cutâneas

Em estudos clínicos em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,2% do total da população tratada com Zebinix como terapêutica adjuvante. Foram notificados casos de urticária e angioedema em doentes que tomavam Zebinix. O angioedema no contexto de uma reação de hipersensibilidade/ anafilática associado a edema da laringe pode ser fatal. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com acetato de eslicarbazepina deverá ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado um tratamento alternativo.

Foram notificadas com o tratamento com Zebinix, na experiência pós-comercialização, reações adversas cutâneas graves (conhecidas como SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. No momento da prescrição os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorizados cuidadosamente para o aparecimento de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Zebinix deverá ser interrompido imediatamente e considerar-se um tratamento alternativo (conforme adequado). Se os doentes desenvolverem estas reações, o tratamento com Zebinix nunca mais pode ser reiniciado nestes doentes.

Alelo HLA-B*1502 - em indivíduos de etnia chinesa Han, de etnia Thai e outras populações Asiáticas

O HLA-B*1502 em indivíduos de etnia chinesa Han ou de etnia Thai tem demonstrado estar fortemente associado ao risco de desenvolverem as reações severas cutâneas conhecidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina.

A estrutura química do acetato de eslicarbazepina é similar à da carbamazepina, e é possível que doentes que são positivos para o HLA-B*1502 possam também estar em risco para o SJS após tratamento com acetato de eslicarbazepina.

A prevalência de portadores do HLA-B*1502 é de aproximadamente 10% nas populações de etnia chinesa Han ou de etnia Thai.

Sempre que possível, estes indivíduos devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou substância ativas quimicamente relacionadas.

Se os doentes dessas origens étnicas forem testados positivamente para o alelo HLA-B*1502, o uso do acetato de eslicarbazepina deve ser considerado se se considerar que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Devido à prevalência deste alelo em outras populações Asiáticas (ex. acima de 15% nas Filipinas e Malásia) pode-se considerar a possibilidade de testar geneticamente as populações em risco relativamente à presença do HLA-B*1502.

Alelo HLA- A*3101 - descendentes Europeus e populações Japonesas

Existem alguns dados que sugerem que o HLA- A*3101 está associado ao risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas pela carbamazepina incluindo, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de DRESS, ou menos severa pustulose exantematosa generalizada aguda e erupção cutânea maculopapulosa em descendentes Europeus ou em Japoneses.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre etnias. O alelo HLA-A*3101 tem uma prevalência de 2 a 5% nas populações Europeias e aproximadamente 10% na população Japonesa.

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%.

Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência.

A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR. Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com $CL_{CR} < 30$ ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Compromisso Hepático

Como os dados clínicos são limitados em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com compromisso hepático grave, o acetato de eslicarbazepina deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não estando recomendado o seu uso em doentes com compromisso hepático grave.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Simvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia, alterações da coordenação e tonturas. Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

Lamotrigina

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e portanto é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por

dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e consequentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

Topiramato

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

Valproato e levetiracetam

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

Oxcarbazepina

O uso concomitante de acetato de eslicarbazepina com oxcarbazepina não é recomendado devido à possível sobreexposição a metabolitos ativos.

Outros medicamentos

Contracetivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Houve uma redução em média de 36-39% na exposição sistémica em voluntários saudáveis quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia. O mecanismo desta redução é desconhecido, mas pode ser devido à interferência no transporte para rosuvastatina isolada ou em combinação com indução do seu metabolismo. Como a relação entre a exposição e a atividade da substância não é clara, a monitorização da resposta ao tratamento (ex. níveis de colesterol) é recomendada.

Varfarina

A coadministração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%) mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardiovasculares e malformações do tubo neural. Deve ser prestado um aconselhamento médico especializado, no que diz respeito a potenciais riscos para o feto que podem ser provocados quer pelas crises epiléticas, quer pelo tratamento antiepilético, a todas as mulheres com potencial para engravidar em tratamento antiepilético, especialmente a mulheres que planeiam gravidez ou que se encontrem grávidas. A descontinuação abrupta do tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) deve ser evitada dado que pode provocar crises epiléticas que podem ter consequências graves para a mulher e para o embrião ou feto.

Sempre que seja possível, a monoterapia é preferível no tratamento da epilepsia na gravidez, uma vez que o tratamento com vários (FAE) pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente com a monoterapia, dependendo dos FAE associados.

Foram observadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças de mães com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético. Não existem dados disponíveis para o acetato de eslicarbazepina sobre este risco.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o recurso a outros métodos anticoncepcionais eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contraceção eficaz (como por exemplo um dispositivo intra-uterino) ou duas formas complementares de contraceção incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, aquando da escolha do método anticoncepcional.

Risco relacionado com acetato de eslicarbazepina

A quantidade de dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver [Fertilidade secção 5.3](#)). O risco em humanos (incluindo malformações congénitas relevantes, perturbações do neurodesenvolvimento e outros efeitos tóxicos reprodutivos) é desconhecido.

O acetato de eslicarbazepina não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o benefício seja considerado superior ao risco, após cuidadosa avaliação de outras opções terapêuticas consideradas alternativas e adequadas.

Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Zebinix deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina/metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do acetato de eslicarbazepina na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram disfunção da fertilidade após o tratamento com acetato de eslicarbazepina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zebinix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos (tratamento como terapêutica adjuvante e monoterapia), 2434 doentes com crises epiléticas parciais foram tratados com acetato de eslicarbazepina (1983 doentes adultos e 451 doentes pediátricos), tendo 51% experimentado reações adversas.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Os riscos que foram identificados para Zebinix são maioritariamente de classe, efeitos indesejáveis dependentes da dose. As reações adversas mais comuns relatadas nos estudos controlados com placebo em terapêutica adjuvante com doentes epiléticos adultos, bem como num estudo controlado com substância ativa em monoterapia, comparando o acetato de eslicarbazepina com carbamazepina de libertação controlada, são tonturas, sonolência, dor de cabeça e náusea. A maioria das reações adversas foram reportadas em <3% dos sujeitos em qualquer grupo de tratamento.

Reações adversas cutâneas graves (SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificadas no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas associadas ao acetato de eslicarbazepina obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se apresentadas no quadro abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção na classificação de reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1: Reações adversas emergentes do tratamento associadas a Zebinix, obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, Leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	Síndrome tipo SIADH (Secreção inapropriada de hormona antidiurética) com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolalidade sérica (sangue), vômitos, cefaleia, estado confusional ou outros sinais e sintomas neurológicos

Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	

Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações cutâneas, prurido, dermatite alérgica	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), angioedema, urticária.
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo			Mialgia, alteração metabólica óssea, fraqueza muscular, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Infeção do trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local da administração		Fadiga, alterações da marcha, astenia	Mal-estar, arrepios, edema periférico	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Redução da pressão arterial, diminuição do peso, aumento da pressão arterial, redução dos níveis de sódio no sangue, cloretemia anormal diminuída, osteocalcina aumentada, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento das enzimas hepáticas	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Intoxicação medicamentosa, queda, queimadura térmica	

Descrição das reações adversas selecionadas

Afeções oculares e doenças do sistema nervoso

Em ensaios controlados com placebo, foram observadas as seguintes reações adversas; diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), dificuldade de coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante) em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de esclícarbazepina, ver secção 4.5.

Intervalo PR

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia).

Reações adversas relacionadas com a classe

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, lúpus eritematoso sistêmico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Existem registos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes sob terapêutica de longa duração com os antiepiléticos estruturalmente relacionados, carbamazepina e oxcarbazepina. O mecanismo pelo qual o metabolismo ósseo é afetado não foi identificado.

População pediátrica

Em estudos controlados com placebo que envolveram doentes com idades entre os 2 e os 18 anos com crises epiléticas parciais (238 a receber tratamento com acetato de eslicarbazepina e 189 com placebo) verificou-se que 35,7% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 19% dos doentes tratados com placebo apresentaram reações adversas ao tratamento. As reações adversas mais comuns no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina foram diplopia (5,0%), sonolência (8,0%) e vômitos (4,6%).

O perfil de reações adversas ao acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante em ambos os grupos. No grupo de doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, as reações adversas mais comuns, observadas em mais de dois doentes tratados com acetato de eslicarbazepina, foram diplopia (9,5%), sonolência (7,4%), tonturas (6,3%), convulsões (6,3%) e náuseas (3,2%); no grupo de doentes com idades entre os 12 e os 18 anos foram sonolência (7,4%), vômitos (4,2%), diplopia (3,2%) e fadiga (3,2%). A segurança de Zebinix em crianças com seis anos ou menos ainda não está estabelecida.

O perfil de segurança do acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante entre adultos e doentes pediátricos, com exceção da agitação (comum, 1,3%) e dor abdominal (comum, 2,1%) que foram mais comuns nas crianças do que nos adultos. Tonturas, sonolência, vertigem, astenia, perturbações na marcha, tremor, ataxia, perturbações no equilíbrio, visão turva, diarreia; *rash* e hiponatremia foram reações menos comuns em crianças do que nos adultos. Dermite alérgica (pouco frequente, 0,8%) foi reportada apenas na população pediátrica.

Os dados de segurança a longo prazo na população pediátrica, obtidos em extensões abertas do estudo de fase III, foram consistentes com o conhecido perfil de segurança do produto, sem novas descobertas relevantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Após uma sobredosagem com acetato de eslicarbazepina foram observados sintomas principalmente associados ao sistema nervoso central (ex. convulsões de todos os tipos, *status epilepticus*) e distúrbios cardíacos (ex. arritmia cardíaca). Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os

canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, impedindo seu retorno ao estado ativo e prevenindo assim o disparo neuronal repetitivo.

Efeitos farmacodinâmicos

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

Eficácia clínica

População adulta

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante foi demonstrada em quatro ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.703 doentes adultos randomizados com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg (apenas nos estudos -301 e -302), 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução $\geq 50\%$ (analisados 1581) na frequência de crises foi de 19,3% com o placebo, 20,8% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 35,3% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como monoterapia foi demonstrada num estudo em dupla ocultação controlado com substância ativa (carbamazepina de libertação controlada) envolvendo 815 doentes adultos aleatorizados com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas. O acetato de eslicarbazepina foi testado a doses de 800 mg, 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As doses do comparador ativo, a carbamazepina de libertação controlada, foram de 200 mg, 400 mg e 600 mg, duas vezes por dia. Todos os indivíduos foram aleatorizados para a dose mais baixa e, apenas depois da ocorrência de uma crise epilética, escalados para o nível de dosagem seguinte. Dos 815 doentes aleatorizados, 401 doentes foram tratados com acetato de eslicarbazepina uma vez por dia [271 doentes (67,6%) permaneceram no nível de dosagem de 800 mg, 70 doentes (17,5%) permaneceram no nível de dosagem de 1200 mg e 60 doentes (15,0%) foram tratados com 1600 mg]. Na análise de eficácia primária, na qual os doentes que abandonaram o estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento, 71,1% dos indivíduos foram classificados como livres de crises no grupo de acetato de eslicarbazepina e 75,6% no grupo de carbamazepina de libertação controlada durante o período de avaliação de 26 semanas (diferença de riscos média -4,28%, intervalo de confiança de 95%: [-10,30; 1,74]. O efeito do tratamento observado durante o período de avaliação de 26 semanas manteve-se ao longo de 1 ano de tratamento, com 64,7 % dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 70,3% doentes tratados com carbamazepina de libertação controlada classificados como livres de crises (diferença de riscos média -5,46%, intervalo de confiança de 95%: [-11,88; 0,97]. Na análise de falha do tratamento (risco de crise) baseada na análise de tempo até ao evento (análise Kaplan-Meier e regressão Cox), a análise Kaplan-Meier estima que o risco de crise no final do período de avaliação foi de 0,06 com carbamazepina e 0,12 com acetato de eslicarbazepina e verifica um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

Ao fim de 1 ano, a probabilidade de um doente descontinuar o tratamento devido a reações adversas ou falta de eficácia foi calculada em 0,26 em relação ao acetato de eslicarbazepina e em 0,21 em relação à carbamazepina de libertação controlada.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina na conversão para monoterapia foi avaliada em 2 estudos aleatorizados e controlados, em dupla ocultação, envolvendo 365 doentes adultos com crises epiléticas parciais. O acetato de eslicarbazepina foi testado em doses de 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As taxas de doentes que ficaram livres de crises durante o total do período de 10 semanas de monoterapia foram, respetivamente, 7,6% (1600 mg) e 8,3 % (1200 mg) num dos estudos, e 10,0% (1600 mg) e 7,4 % (1200 mg) no outro.

População idosa

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante em doentes idosos com crises epiléticas parciais foram avaliadas num estudo não controlado, com duração de 26 semanas, envolvendo 72 doentes idosos (idade ≥ 65 anos). Os dados evidenciam que a incidência das reações adversas nesta população (65,3%), é semelhante ao da população geral envolvida nos estudos de epilepsia em dupla ocultação (66,8%). As reações adversas individuais mais frequentes foram tonturas (12,5 % dos indivíduos), sonolência (9,7%), fadiga, convulsão e hiponatremia (8,3%, cada), nasofaringite (6,9%) e infeção do tracto respiratório superior (5,6%). Cinquenta dos 72 indivíduos completaram o período de 26 semanas de tratamento, o que corresponde a

uma taxa de retenção de 69,4% (ver na secção 4.2 a informação sobre o uso em idosos). Os dados sobre o regime de monoterapia na população idosa são limitados. Apenas poucos indivíduos (N=27) com idade superior a 65 anos foram tratados com acetato de eslicarbazepina no estudo de monoterapia.

População pediátrica

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante nas crises epiléticas parciais em crianças foi avaliada num estudo de fase II em crianças com idades entre os 6 e os 16 anos (n=123) e num estudo de fase III em crianças com idades entre os 2 e os 18 anos (n=304). Ambos os estudos foram de dupla ocultação e controlados com placebo, com uma duração da fase de manutenção de 8 semanas (estudo 208) e 12 semanas (estudo 305), respetivamente. O estudo 208 incluiu 2 extensões abertas adicionais, subsequentes de longo-prazo (1 ano para a parte II e 2 anos para a parte III) e o estudo 305 incluiu 4 períodos de extensão aberta subsequentes, de longo-prazo (1 ano para as Partes II, III e IV e 2 anos para a Parte V). O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 20 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, até um máximo de 1200 mg/dia. A dose alvo foi de 30 mg/kg/dia no estudo 208 e 20 mg/kg/dia no estudo 305. As doses foram ajustadas com base na tolerabilidade e resposta ao tratamento.

No período de dupla ocultação do estudo de fase II, o *endpoint* secundário foi a avaliação da eficácia. A redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises desde a *baseline* ao período de manutenção foi significativamente ($p<0,001$) maior com acetato de eslicarbazepina (-34,8%) do que com o placebo (-13,8%). O número de respondedores (doentes com redução $\geq 50\%$ da frequência padronizada de crises) foi de 42 doentes (50,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 10 doentes (25,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$).

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p=0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do ESL em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p=0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose.

Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p=0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não seja estatisticamente significativa ($p=0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305 foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/dia). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p=0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

Na extensão aberta subsequente de 1 ano (Parte II) do estudo de fase III (análise Intenção de Tratar, N=225), a taxa total de respondedores foi de 46.7% (aumentando de forma constante de 44.9% (semanas 1-4) para 57.5% (semanas > 40)). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 6.1 (diminuindo de 7.0 (semanas 1-4) para 4.0 (semanas > 40)), resultando numa variação relativa mediana de -46.7%, em comparação com a *baseline*). A variação relativa mediana foi maior no grupo placebo anterior (-51.4%) do que no grupo ESL anterior (-40.4%). A proporção de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) comparado com a *baseline* foi 14.2%.

Nas 3 extensões abertas subsequentes (análise Intenção de Tratar, N=148), a taxa de respondedores global foi de 26.6% quando comparado com as *baseline* das partes III-V (i.e. nas últimas 4 semanas da parte II). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 2.4 (resultando numa variação relativa mediana desde a *baseline* das partes III-V de -22.9%). A redução relativa mediana global na Parte I foi maior nos doentes tratados com ESL (-25.8%) do que nos doentes tratados com placebo (-16.4%). A proporção global de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) quando comparado com a *baseline* das Partes III-V foi de 25.7%.

Dos 183 doentes que completaram as partes I e II do estudo, 152 doentes foram envolvidos na parte III. Destes, 65 doentes receberam ESL e 87 doentes receberam placebo durante a parte de dupla-ocultação do estudo. 14 doentes (9.2%) completaram a fase aberta do tratamento com ESL até à parte V. A razão mais frequente para descontinuação durante qualquer parte do estudo foi por pedido do promotor (30 doentes na parte III [19.7% dos doentes que entraram na parte III], 9 na parte IV [9.6% dos doentes que entraram na parte IV], e 43 na parte V [64.2% dos doentes que entraram na Parte V]).

Tendo em consideração as limitações da natureza de dados não controlados de fase aberta, a resposta a longo-prazo ao acetato de eslicarbazepina nas partes abertas do estudo foi globalmente mantida.

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Zebinix em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da epilepsia com crises parciais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. A C_{max} da eslicarbazepina é alcançada 2 a 3 h após a dose (t_{max}). A biodisponibilidade pode ser considerada elevada porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) da eslicarbazepina após administração por via oral na forma de um comprimido esmagado misturado com puré de maçã e administrado com água é comparável à administração do comprimido inteiro.

Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

A eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e tem propriedades inibitórias do CYP2C19 (como indicado na secção 4.5).

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira indução da glucoronidação mediada por UGT1A1.

Eliminação

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderada mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Zebinix recomenda-se o ajuste da dose em doentes adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2).

Não se recomenda o uso de acetato de eslicarbazepina em crianças com idade compreendida entre 2 e 6 anos. Nesta idade a atividade intrínseca do processo de eliminação ainda não atingiu a maturação.

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso hepático moderado após administração de doses orais múltiplas. O compromisso hepático moderado não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2).

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

População pediátrica

À semelhança do que ocorre nos adultos, o acetato de eslicarbazepina é extensivamente convertido em eslicarbazepina. Os níveis plasmáticos de acetato de eslicarbazepina permanecem habitualmente abaixo do limite de quantificação, após a administração oral. A C_{max} da eslicarbazepina é atingida 2 a 3 horas (t_{max}) após a administração. Verificou-se ainda que o peso corporal interfere no volume de distribuição e na *clearance*. Não obstante, a relação da idade, independentemente do peso corporal, com a *clearance* do acetato de eslicarbazepina também não pode ser excluída, particularmente no grupo de idades mais jovem (2-6 anos).

Crianças com 6 anos ou menos

A análise farmacocinética mostrou que no subgrupo de crianças com idade entre os 2 e os 6 anos são necessárias doses de 27,5 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia para que se consiga uma exposição equivalente às doses terapêuticas de 20 e 30 mg/kg/dia que se verifica nas crianças com mais de 6 anos de idade.

Crianças com mais de 6 anos

A análise farmacocinética da população indicou que a exposição observada à eslicarbazepina é semelhante entre as crianças com mais de 6 anos de idade a tomar 20 e 30 mg/kg/dia e os adultos tratados com 800 e 1200 mg de acetato de eslicarbazepina uma vez por dia, respetivamente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Estudos em animais jovens

Em estudos de dose repetida em cães jovens, o perfil de toxicidade foi semelhante ao observado em animais adultos. Num estudo de 10 meses em fêmeas a receber doses altas foram observadas diminuições no conteúdo mineral ósseo, área óssea e/ou densidade mineral óssea nas vertebrae lombares e/ou no fémur, para níveis de exposição menores do que os níveis de exposição clínica à eslicarbazepina verificados em crianças.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Foi observada disfunção da fertilidade em ratos fêmea; as diminuições na implantação e nos embriões vivos observadas no estudo de fertilidade em ratos podem indicar consequências na fertilidade das fêmeas, não tendo sido, no entanto, avaliada a contagem dos corpos lúteos. O acetato de eslicarbazepina não apresentou efeito teratogénico em ratos e coelhos, mas verificaram-se anomalias no esqueleto de ratinhos. Foram observados atrasos na ossificação, baixo peso fetal, aumento das anomalias *minor* esqueléticas e viscerais para doses tóxicas maternas em estudos de embriotoxicidade em ratinhos, ratos e coelhos. Em estudos peri/pós-natais em ratinhos e ratos foi observado um atraso no desenvolvimento sexual da geração F1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister alumínio/alumínio ou PVC/alumínio colocados em embalagens de cartão contendo 7, 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/001-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 600' numa face e com uma ranhura na outra, com um comprimento de 17,3 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

- como monoterapia no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada;
- como terapêutica adjuvante em doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Zebinix pode ser tomado como monoterapia ou ser adicionado a uma terapêutica anticonvulsivante existente. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Alguns doentes em regime de monoterapia poderão beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose na população idosa desde que a função renal não esteja comprometida. Devido à existência de dados muito limitados sobre o regime de monoterapia com 1600 mg em idosos, esta dose não está recomendada para esta população.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes, adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (CL_{CR}) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

A dose inicial recomendada é 10 mg/kg/dia uma vez por dia. A dose deve ser aumentada com incrementos semanais ou bi-semanais de 10 mg/kg/dia até 30 mg/kg/dia com base na resposta individual. A dose máxima é de 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1.).

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

Crianças com peso de 60 kg ou mais devem tomar a mesma dose dos adultos.

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina em crianças com 6 anos de idade ou menos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir comprimidos inteiros, os comprimidos podem ser esmagados e misturados com água ou alimentos moles, como por exemplo puré de maçã, imediatamente antes de utilizar, e administrados por via oral.

Substituição de formulações

Com base nos dados de biodisponibilidade comparativos entre os comprimidos e a suspensão oral, pode ser feita a substituição de uma formulação para a outra.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Diagnóstico conhecido de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Doenças do sistema nervoso

O acetato de eslicarbazepina foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Outras advertências e precauções

Se Zebinix for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

Reações cutâneas

Em estudos clínicos em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,2% do total da população tratada com Zebinix como terapêutica adjuvante. Foram notificados casos de

urticária e angioedema em doentes que tomavam Zebinix. O angioedema no contexto de uma reação de hipersensibilidade/ anafilática associado a edema da laringe pode ser fatal. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com acetato de eslicarbazepina deverá ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado um tratamento alternativo.

Foram notificadas com o tratamento com Zebinix, na experiência pós-comercialização, reações adversas cutâneas graves (conhecidas como SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. No momento da prescrição os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorizados cuidadosamente para o aparecimento de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Zebinix deverá ser interrompido imediatamente e considerar-se um tratamento alternativo (conforme adequado). Se os doentes desenvolverem estas reações, o tratamento com Zebinix nunca mais pode ser reiniciado nestes doentes.

Alelo HLA-B*1502 - em indivíduos de etnia chinesa Han, de etnia Thai e outras populações Asiáticas

O HLA-B*1502 em indivíduos de etnia chinesa Han ou de etnia Thai tem demonstrado estar fortemente associado ao risco de desenvolverem as reações severas cutâneas conhecidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina.

A estrutura química do acetato de eslicarbazepina é similar à da carbamazepina, e é possível que doentes que são positivos para o HLA-B*1502 possam também estar em risco para o SJS após tratamento com acetato de eslicarbazepina.

A prevalência de portadores do HLA-B*1502 é de aproximadamente 10% nas populações de etnia chinesa Han ou de etnia Thai.

Sempre que possível, estes indivíduos devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou substância ativas quimicamente relacionadas.

Se os doentes dessas origens étnicas forem testados positivamente para o alelo HLA-B*1502, o uso do acetato de eslicarbazepina deve ser considerado se se considerar que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Devido à prevalência deste alelo em outras populações Asiáticas (ex. acima de 15% nas Filipinas e Malásia) pode-se considerar a possibilidade de testar geneticamente as populações em risco relativamente à presença do HLA-B*1502.

Alelo HLA- A*3101 - descendentes Europeus e populações Japonesas

Existem alguns dados que sugerem que o HLA- A*3101 está associado ao risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas pela carbamazepina incluindo, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de DRESS, ou menos severa pustulose exantematosa generalizada aguda e erupção cutânea maculopapulosa em descendentes Europeus ou em Japoneses.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre etnias. O alelo HLA-A*3101 tem uma prevalência de 2 a 5% nas populações Europeias e aproximadamente 10% na população Japonesa.

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%.

Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência.

A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR. Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com $CL_{CR} < 30$ ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Compromisso hepático

Como os dados clínicos são limitados em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com compromisso hepático grave, o acetato de eslicarbazepina deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não estando recomendado o seu uso em doentes com compromisso hepático grave.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia, alterações da coordenação e tonturas. Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

Lamotrigina

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e portanto é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o

acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e consequentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

Topiramato

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

Valproato e levetiracetam

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

Oxcarbazepina

O uso concomitante de acetato de eslicarbazepina com oxcarbazepina não é recomendado devido à possível sobreexposição a metabolitos ativos.

Outros medicamentos

Contracetivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Houve uma redução em média de 36-39% na exposição sistémica em voluntários saudáveis quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia. O mecanismo desta redução é desconhecido, mas pode ser devido à interferência no transporte para rosuvastatina isolada ou em combinação com indução do seu metabolismo. Como a relação entre a exposição e a atividade da substância não é clara, a monitorização da resposta ao tratamento (ex. níveis de colesterol) é recomendada.

Varfarina

A coadministração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%) mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardiovasculares e malformações do tubo neural. Deve ser prestado um aconselhamento médico especializado, no que diz respeito a potenciais riscos para o feto que podem ser provocados quer pelas crises epiléticas, quer pelo tratamento antiepilético, a todas as mulheres com potencial para engravidar em tratamento antiepilético, especialmente a mulheres que planeiam gravidez ou que se encontrem grávidas. A descontinuação abrupta do tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) deve ser evitada dado que pode provocar crises epiléticas que podem ter consequências graves para a mulher e para o embrião ou feto.

Sempre que seja possível, a monoterapia é preferível no tratamento da epilepsia na gravidez, uma vez que o tratamento com vários FAE pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente com a monoterapia, dependendo dos FAE associados.

Foram observadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças de mães com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético. Não existem dados disponíveis para o acetato de eslicarbazepina sobre este risco.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o recurso a outros métodos anticoncepcionais eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contraceção eficaz (como por exemplo um dispositivo intra-uterino) ou duas formas complementares de contraceção incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, aquando da escolha do método anticoncepcional.

Risco relacionado com acetato de eslicarbazepina

A quantidade de dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver [Fertilidade secção 5.3](#)). O risco em humanos (incluindo malformações congénitas relevantes, perturbações do neurodesenvolvimento e outros efeitos tóxicos reprodutivos) é desconhecido.

O acetato de eslicarbazepina não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o benefício seja considerado superior ao risco, após cuidadosa avaliação de outras opções terapêuticas consideradas alternativas e adequadas.

Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Zebinix deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina/metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do acetato de eslicarbazepina na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram disfunção da fertilidade após o tratamento com acetato de eslicarbazepina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zebinix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos (tratamento como terapêutica adjuvante e monoterapia), 2434 doentes com crises epiléticas parciais foram tratados com acetato de eslicarbazepina (1983 doentes adultos e 451 doentes pediátricos), tendo 51% experimentado reações adversas.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Os riscos que foram identificados para Zebinix são maioritariamente de classe, efeitos indesejáveis dependentes da dose. As reações adversas mais comuns relatadas nos estudos controlados com placebo em terapêutica adjuvante com doentes epiléticos adultos, bem como num estudo controlado com substância ativa em monoterapia, comparando o acetato de eslicarbazepina com carbamazepina de libertação controlada, são tonturas, sonolência, dor de cabeça e náusea. A maioria das reações adversas foram reportadas em <3% dos sujeitos em qualquer grupo de tratamento.

Reações adversas cutâneas graves (SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificadas no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas associadas ao acetato de eslicarbazepina obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se apresentadas no quadro abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção na classificação de reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1: Reações adversas emergentes do tratamento associadas a Zebinix, obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	Síndrome tipo SIADH (Secreção inapropriada de hormona antidiurética) com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolalidade sérica (sangue), vômitos, cefaleia, estado confusional ou outros sinais e sintomas neurológicos

Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas,patia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacúsia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações cutâneas, prurido, dermatite alérgica	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticária.
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo			Mialgia, alteração metabólica óssea, fraqueza muscular, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Infeção do trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local da administração		Fadiga, alterações da marcha, astenia	Mal-estar, arrepios, edema periférico	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Redução da pressão arterial, diminuição do peso, aumento da pressão arterial, redução dos níveis de sódio no sangue, cloretemia anormal diminuída, osteocalcina aumentada, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento das enzimas hepáticas	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Intoxicação medicamentosa, queda, queimadura térmica	

Descrição das reações adversas selecionadas

Afeções oculares e doenças do sistema nervoso

Em ensaios controlados com placebo, foram observadas as seguintes reações adversas: diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), dificuldade de coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante) em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina, ver secção 4.5.

Intervalo PR

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia).

Reações adversas relacionadas com a classe

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, lúpus eritematoso sistémico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Existem registos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes sob terapêutica de longa duração com os antiepiléticos estruturalmente relacionados, carbamazepina e oxcarbazepina. O mecanismo pelo qual o metabolismo ósseo é afetado não foi identificado.

População pediátrica

Em estudos controlados com placebo que envolveram doentes com idades entre os 2 e os 18 anos com crises epiléticas parciais (238 a receber tratamento com acetato de eslicarbazepina e 189 com placebo) verificou-se que 35,7% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 19% dos doentes tratados com placebo apresentaram reações adversas ao tratamento. As reações adversas mais comuns no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina foram diplopia (5,0%), sonolência (8,0%) e vômitos (4,6%).

O perfil de reações adversas ao acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante em ambos os grupos. No grupo de doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, as reações adversas mais comuns, observadas em mais de dois doentes tratados com acetato de eslicarbazepina, foram diplopia (9,5%), sonolência (7,4%), tonturas (6,3%), convulsões (6,3%) e náuseas (3,2%); no grupo de doentes com idades entre os 12 e os 18 anos foram sonolência (7,4%), vômitos (4,2%), diplopia (3,2%) e fadiga (3,2%). A segurança de Zebinix em crianças com seis anos ou menos ainda não está estabelecida.

O perfil de segurança do acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante entre adultos e doentes pediátricos, com exceção da agitação (comum, 1,3%) e dor abdominal (comum, 2,1%) que foram mais comuns nas crianças do que nos adultos. Tonturas, sonolência, vertigem, astenia, perturbações na marcha, tremor, ataxia, perturbações no equilíbrio, visão turva, diarreia; *rash* e hiponatremia foram reações menos comuns em crianças do que nos adultos. Dermatite alérgica (pouco frequente, 0,8%) foi reportada apenas na população pediátrica.

Os dados de segurança a longo prazo na população pediátrica, obtidos em extensões abertas do estudo de fase III, foram consistentes com o conhecido perfil de segurança do produto, sem novas descobertas relevantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Após uma sobredosagem com acetato de eslicarbazepina foram observados sintomas principalmente associados ao sistema nervoso central (ex. convulsões de todos os tipos, *status epilepticus*) e distúrbios cardíacos (ex. arritmia cardíaca). Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, impedindo o seu retorno ao estado ativo e prevenindo assim o disparo neuronal repetitivo.

Efeitos farmacodinâmicos

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

Eficácia clínica

População adulta

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante foi demonstrada em quatro ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.703 doentes adultos randomizados com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o

felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg (apenas nos estudos -301 e -302), 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução $\geq 50\%$ (analisados 1581) na frequência de crises foi de 19,3% com o placebo, 20,8% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 35,3% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como monoterapia foi demonstrada num estudo em dupla ocultação controlado com substância ativa (carbamazepina de libertação controlada) envolvendo 815 doentes adultos aleatorizados com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas. O acetato de eslicarbazepina foi testado a doses de 800 mg, 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As doses do comparador ativo, a carbamazepina de libertação controlada, foram de 200 mg, 400 mg e 600 mg, duas vezes por dia. Todos os indivíduos foram aleatorizados para a dose mais baixa e, apenas depois da ocorrência de uma crise epilética, escalados para o nível de dosagem seguinte. Dos 815 doentes aleatorizados, 401 doentes foram tratados com acetato de eslicarbazepina uma vez por dia [271 doentes (67,6%) permaneceram no nível de dosagem de 800 mg, 70 doentes (17,5%) permaneceram no nível de dosagem de 1200 mg e 60 doentes (15,0%) foram tratados com 1600 mg]. Na análise de eficácia primária, na qual os doentes que abandonaram o estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento, 71,1% dos indivíduos foram classificados como livres de crises no grupo de acetato de eslicarbazepina e 75,6% no grupo de carbamazepina de libertação controlada durante o período de avaliação de 26 semanas (diferença de riscos média -4,28%, intervalo de confiança de 95%: [-10,30; 1,74]. O efeito do tratamento observado durante o período de avaliação de 26 semanas manteve-se ao longo de 1 ano de tratamento, com 64,7 % dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 70,3% doentes tratados com carbamazepina de libertação controlada classificados como livres de crises (diferença de riscos média -5,46%, intervalo de confiança de 95%: [-11,88; 0,97]. Na análise de falha do tratamento (risco de crise) baseada na análise de tempo até ao evento (análise Kaplan-Meier e regressão Cox), a análise Kaplan-Meier estima que o risco de crise no final do período de avaliação foi de 0,06 com carbamazepina e 0,12 com acetato de eslicarbazepina e verifica um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

Ao fim de 1 ano, a probabilidade de um doente descontinuar o tratamento devido a reações adversas ou falta de eficácia foi calculada em 0,26 em relação ao acetato de eslicarbazepina e em 0,21 em relação à carbamazepina de libertação controlada.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina na conversão para monoterapia foi avaliada em 2 estudos aleatorizados e controlados, em dupla ocultação, envolvendo 365 doentes adultos com crises epiléticas parciais. O acetato de eslicarbazepina foi testado em doses de 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As taxas de doentes que ficaram livres de crises durante o total do período de 10 semanas de monoterapia foram, respetivamente, 7,6% (1600 mg) e 8,3 % (1200 mg) num dos estudos, e 10,0% (1600 mg) e 7,4 % (1200 mg) no outro.

População idosa

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante em doentes idosos com crises epiléticas parciais foram avaliadas num estudo não controlado, com duração de 26 semanas, envolvendo 72 doentes idosos (idade ≥ 65 anos). Os dados evidenciam que a incidência das reações adversas nesta população (65,3%), é semelhante ao da população geral envolvida nos estudos de epilepsia em dupla ocultação (66,8%). As reações adversas individuais mais frequentes foram tonturas (12,5 % dos indivíduos), sonolência (9,7%), fadiga, convulsão e hiponatremia (8,3%, cada), nasofaringite (6,9%) e infeção do trato respiratório superior (5,6%). Cinquenta dos 72 indivíduos completaram o período de 26 semanas de tratamento, o que corresponde a uma taxa de retenção de 69,4% (ver na secção 4.2 a informação sobre o uso em idosos). Os dados sobre o regime de monoterapia na população idosa são limitados. Apenas poucos indivíduos ($N=27$) com idade superior a 65 anos foram tratados com acetato de eslicarbazepina no estudo de monoterapia.

População pediátrica

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante nas crises epiléticas parciais em crianças foi avaliada num estudo de fase II em crianças com idades entre os 6 e os 16 anos ($n=123$) e num estudo de fase III em crianças com idades entre os 2 e os 18 anos ($n=304$). Ambos os estudos foram de dupla ocultação e controlados com placebo, com uma duração da fase de manutenção de 8 semanas (estudo 208) e 12 semanas (estudo 305), respetivamente. O estudo 208 incluiu 2 extensões abertas adicionais, subsequentes de longo-prazo (1 ano para a parte II e 2 anos para a parte III) e o estudo 305 incluiu 4 períodos de extensão aberta subsequentes, de longo-prazo (1 ano para as Partes II, III e IV e 2 anos para a Parte V). O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 20 e 30 mg/kg/dia, até um máximo de 1200 mg/dia. A dose alvo foi de

30 mg/kg/dia no estudo 208 e 20 mg/kg/dia no estudo 305. As doses foram ajustadas com base na tolerabilidade e resposta ao tratamento.

No período de dupla ocultação do estudo de fase II, o *endpoint* secundário foi a avaliação da eficácia. A redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises desde a *baseline* ao período de manutenção foi significativamente ($p < 0,001$) maior com acetato de eslicarbazepina (-34,8%) do que com o placebo (-13,8%). O número de respondedores (doentes com redução $\geq 50\%$ da frequência padronizada de crises) foi de 42 doentes (50,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 10 doentes (25,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,009$).

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p = 0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do ESL em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p = 0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose.

Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p = 0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não seja estatisticamente significativa ($p = 0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305 foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/dia). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p = 0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

Na extensão aberta subsequente de 1 ano (Parte II) do estudo de fase III (análise Intenção de Tratar, $N = 225$), a taxa total de respondedores foi de 46.7% (aumentando de forma constante de 44.9% (semanas 1-4) para 57.5% (semanas > 40)). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 6.1 (diminuindo de 7.0 (semanas 1-4) para 4.0 (semanas > 40)), resultando numa variação relativa mediana de -46.7%, em comparação com a *baseline*). A variação relativa mediana foi maior no grupo placebo anterior (-51.4%) do que no grupo ESL anterior (-40.4%). A proporção de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) comparado com a *baseline* foi 14.2%.

Nas 3 extensões abertas subsequentes (análise Intenção de Tratar, $N = 148$), a taxa de respondedores global foi de 26.6% quando comparado com as *baseline* das partes III-V (i.e. nas últimas 4 semanas da parte II). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 2.4 (resultando numa variação relativa mediana desde a *baseline* das partes III-V de -22.9%). A redução relativa mediana global na Parte I foi maior nos doentes tratados com ESL (-25.8%) do que nos doentes tratados com placebo (-16.4%). A proporção global de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) quando comparado com a *baseline* das Partes III-V foi de 25.7%.

Dos 183 doentes que completaram as partes I e II do estudo, 152 doentes foram envolvidos na parte III. Destes, 65 doentes receberam ESL e 87 doentes receberam placebo durante a parte de dupla-ocultação do estudo. 14 doentes (9.2%) completaram a fase aberta do tratamento com ESL até à parte V. A razão mais frequente para descontinuação durante qualquer parte do estudo foi por pedido do promotor (30 doentes na parte III [19.7% dos doentes que entraram na parte III], 9 na parte IV [9.6% dos doentes que entraram na parte IV], e 43 na parte V [64.2% dos doentes que entraram na Parte V]).

Tendo em consideração as limitações da natureza de dados não controlados de fase aberta, a resposta a longo-prazo ao acetato de eslicarbazepina nas partes abertas do estudo foi globalmente mantida.

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Zebinix em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da epilepsia com crises parciais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. A C_{max} da eslicarbazepina é alcançada 2 a 3 h após a dose (t_{max}). A biodisponibilidade pode ser considerada elevada

porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) da eslicarbazepina após administração por via oral na forma de um comprimido esmagado misturado com puré de maça e administrado com água é comparável à administração do comprimido inteiro.

Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

A eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e tem propriedades inibitórias do CYP2C19 (como indicado na secção 4.5).

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira ativação da glucoronidação mediada por UGT1A1.

Eliminação

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderado mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Zebinix recomenda-se o ajuste da dose em doentes adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2).

Não se recomenda o uso de acetato de eslicarbazepina em crianças com idade compreendida entre 2 e 6 anos. Nesta idade a atividade intrínseca do processo de eliminação ainda não atingiu a maturação.

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso hepático moderado após administração de doses orais múltiplas. O compromisso hepático moderado não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2). A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

População pediátrica

À semelhança do que ocorre nos adultos, o acetato de eslicarbazepina é extensivamente convertido em eslicarbazepina. Os níveis plasmáticos de acetato de eslicarbazepina permanecem habitualmente abaixo do limite de quantificação, após a administração oral. A C_{max} da eslicarbazepina é atingida 2 a 3 horas (t_{max}) após a administração. Verificou-se ainda que o peso corporal interfere no volume de distribuição e na *clearance*. Não obstante, a relação da idade, independentemente do peso corporal, com a *clearance* do acetato de eslicarbazepina também não pode ser excluída, particularmente no grupo de idades mais jovem (2-6 anos).

Crianças com 6 anos ou menos

A análise farmacocinética mostrou que no subgrupo de crianças com idade entre os 2 e os 6 anos são necessárias doses de 27,5 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia para que se consiga uma exposição equivalente às doses terapêuticas de 20 e 30 mg/kg/dia que se verifica nas crianças com mais de 6 anos de idade.

Crianças com mais de 6 anos

A análise farmacocinética da população indicou que a exposição observada à eslicarbazepina é semelhante entre as crianças com mais de 6 anos de idade a tomar 20 e 30 mg/kg/dia e os adultos tratados com 800 e 1200 mg de acetato de eslicarbazepina uma vez por dia, respetivamente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Estudos em animais jovens

Em estudos de dose repetida em cães jovens, o perfil de toxicidade foi semelhante ao observado em animais adultos. Num estudo de 10 meses em fêmeas a receber doses altas foram observadas diminuições no conteúdo mineral ósseo, área óssea e/ou densidade mineral óssea nas vertebrae lombares e/ou no fêmur, para níveis de exposição menores do que os níveis de exposição clínica à eslicarbazepina verificados em crianças.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Foi observada disfunção da fertilidade em ratos fêmea; as diminuições na implantação e nos embriões vivos observadas no estudo de fertilidade em ratos podem indicar consequências na fertilidade das fêmeas, não tendo sido, no entanto, avaliada a contagem dos corpos lúteos. O acetato de eslicarbazepina não apresentou efeito teratogénico em ratos e coelhos, mas verificaram-se anomalias no esqueleto de ratinhos. Foram observados atrasos na ossificação, baixo peso fetal, aumento das anomalias *minor* esqueléticas e viscerais para doses tóxicas maternas em estudos de embriotoxicidade em ratinhos, ratos e coelhos. Em estudos peri/pós-natais em ratinhos e ratos foi observado um atraso no desenvolvimento sexual da geração F1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32

Croscarmellose sódica

Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister alumínio/alumínio ou PVC/alumínio colocados em embalagens de cartão contendo 30 ou 60 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade, com fecho de segurança para crianças, colocados em embalagens de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/007-011

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 800' numa face e com uma ranhura na outra, com um comprimento de 19 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

- como monoterapia no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada;
- como terapêutica adjuvante em doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Zebinix pode ser tomado como monoterapia ou ser adicionado a uma terapêutica anticonvulsivante existente. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Alguns doentes em regime de monoterapia poderão beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose na população idosa desde que a função renal não esteja comprometida. Devido à existência de dados muito limitados sobre o regime de monoterapia com 1600 mg em idosos, esta dose não está recomendada para esta população.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes, adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (CL_{CR}) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

A dose inicial recomendada é 10 mg/kg/dia uma vez por dia. A dose deve ser aumentada em incrementos semanais ou bi-semanais de 10 mg/kg/dia até 30 mg/kg/dia com base na resposta individual. A dose máxima é de 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1.).

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

Crianças com peso de 60 kg ou mais devem tomar a mesma dose dos adultos.

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina em crianças com 6 anos de idade ou menos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir comprimidos inteiros, os comprimidos podem ser esmagados e misturados com água ou alimentos moles, como por exemplo puré de maçã, imediatamente antes de utilizar, e administrados por via oral.

Substituição de formulações

Com base nos dados de biodisponibilidade comparativos entre os comprimidos e a suspensão oral, pode ser feita a substituição de uma formulação para a outra.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Doenças do sistema nervoso

O acetato de eslicarbazepina foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Outras advertências e precauções

Se Zebinix for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

Reações cutâneas

Em estudos clínicos em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,2% do total da população tratada com Zebinix como terapêutica adjuvante. Foram notificados casos de urticária e angioedema em doentes que tomavam Zebinix. O angioedema no contexto de uma reação de hipersensibilidade/ anafilática associado a edema da laringe pode ser fatal. Se ocorrerem sinais ou sintomas de

hipersensibilidade o tratamento com acetato de eslicarbazepina deverá ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado um tratamento alternativo.

Foram notificadas com o tratamento com Zebinix, na experiência pós-comercialização, reações adversas cutâneas graves (conhecidas como SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. No momento da prescrição os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorizados cuidadosamente para o aparecimento de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Zebinix deverá ser interrompido imediatamente e considerar-se um tratamento alternativo (conforme adequado). Se os doentes desenvolverem estas reações, o tratamento com Zebinix nunca mais pode ser reiniciado nestes doentes.

Alelo HLA-B*1502 - em indivíduos de etnia chinesa Han, de etnia Thai e outras populações Asiáticas

O HLA-B*1502 em indivíduos de etnia chinesa Han ou de etnia Thai tem demonstrado estar fortemente associado ao risco de desenvolverem as reações severas cutâneas conhecidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina.

A estrutura química do acetato de eslicarbazepina é similar à da carbamazepina, e é possível que doentes que são positivos para o HLA-B*1502 possam também estar em risco para o SJS após tratamento com acetato de eslicarbazepina.

A prevalência de portadores do HLA-B*1502 é de aproximadamente 10% nas populações de etnia chinesa Han ou de etnia Thai.

Sempre que possível, estes indivíduos devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas.

Se os doentes dessas origens étnicas forem testados positivamente para o alelo HLA-B*1502, o uso do acetato de eslicarbazepina deve ser considerado se se considerar que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Devido à prevalência deste alelo em outras populações Asiáticas (ex. acima de 15% nas Filipinas e Malásia) pode-se considerar a possibilidade de testar geneticamente as populações em risco relativamente à presença do HLA-B*1502.

Alelo HLA- A*3101 - descendentes Europeus e populações Japonesas

Existem alguns dados que sugerem que o HLA- A*3101 está associado ao risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas pela carbamazepina incluindo, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de DRESS, ou menos severa pustulose exantematosa generalizada aguda e erupção cutânea maculopapulosa em descendentes Europeus ou em Japoneses.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre etnias. O alelo HLA-A*3101 tem uma prevalência de 2 a 5% nas populações Europeias e aproximadamente 10% na população Japonesa.

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%.

Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência.

A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR.

Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com $CL_{CR} < 30$ ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Compromisso hepático

Como os dados clínicos são limitados em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com compromisso hepático grave, o acetato de eslicarbazepina deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não estando recomendado o seu uso em doentes com compromisso hepático grave.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia, alterações da coordenação e tonturas. Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

Lamotrigina

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e portanto é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e consequentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

Topiramato

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

Valproato e levetiracetam

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

Oxcarbazepina

O uso concomitante de acetato de eslicarbazepina com oxcarbazepina não é recomendado devido à possível sobreexposição a metabolitos ativos.

Outros medicamentos

Contracetivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Houve uma redução em média de 36-39% na exposição sistémica em voluntários saudáveis quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia. O mecanismo desta redução é desconhecido, mas pode ser devido à interferência no transporte para rosuvastatina isolada ou em combinação com indução do seu metabolismo. Como a relação entre a exposição e a atividade da substância não é clara, a monitorização da resposta ao tratamento (ex. níveis de colesterol) é recomendada.

Varfarina

A coadministração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%), mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardiovasculares e malformações do tubo neural. Deve ser prestado um aconselhamento médico especializado, no que diz respeito a potenciais riscos para

o feto que podem ser provocados quer pelas crises epiléticas, quer pelo tratamento antiepilético, a todas as mulheres com potencial para engravidar em tratamento antiepilético, especialmente a mulheres que planeiam gravidez ou que se encontrem grávidas. A descontinuação abrupta do tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) deve ser evitada dado que pode provocar crises epiléticas que podem ter consequências graves para a mulher e para o embrião ou feto.

Sempre que seja possível, a monoterapia é preferível no tratamento da epilepsia na gravidez, uma vez que o tratamento com vários FAE pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente com a monoterapia, dependendo dos FAE associados.

Foram observadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças de mães com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético. Não existem dados disponíveis para o acetato de eslicarbazepina sobre este risco.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o recurso a outros métodos anticoncepcionais eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contraceção eficaz (como por exemplo um dispositivo intra-uterino) ou duas formas complementares de contraceção incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, aquando da escolha do método anticoncepcional.

Risco relacionado com acetato de eslicarbazepina

A quantidade de dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver [Fertilidade secção 5.3](#)). O risco em humanos (incluindo malformações congénitas relevantes, perturbações do neurodesenvolvimento e outros efeitos tóxicos reprodutivos) é desconhecido.

O acetato de eslicarbazepina não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o benefício seja considerado superior ao risco, após cuidadosa avaliação de outras opções terapêuticas consideradas alternativas e adequadas.

Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Zebinix deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina/metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do acetato de eslicarbazepina na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram disfunção da fertilidade após o tratamento com acetato de eslicarbazepina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zebinix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos (tratamento como terapêutica adjuvante e monoterapia), 2434 doentes com crises epiléticas parciais foram tratados com acetato de eslicarbazepina (1983 doentes adultos e 451 doentes pediátricos), tendo 51% experimentado reações adversas.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Os riscos que foram identificados para Zebinix são maioritariamente de classe, efeitos indesejáveis dependentes da dose. As reações adversas mais comuns relatadas nos estudos controlados com placebo em terapêutica adjuvante com doentes epiléticos adultos, bem como num estudo controlado com substância ativa em monoterapia, comparando o acetato de eslicarbazepina com carbamazepina de libertação controlada, são tonturas, sonolência, dor de cabeça e náusea. A maioria das reações adversas foram reportadas em <3% dos sujeitos em qualquer grupo de tratamento.

Reações adversas cutâneas graves (SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificadas no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas associadas ao acetato de eslicarbazepina obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se apresentadas no quadro abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção na classificação de reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1: Reações adversas emergentes do tratamento associadas a Zebinix, obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	Síndrome tipo SIADH (Secreção inapropriada de hormona antidiurética) com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolalidade sérica (sangue), vômitos, cefaleia, estado confusional ou outros sinais e sintomas neurológicos

Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações cutâneas, prurido, dermatite alérgica	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), angioedema, urticária.
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo			Mialgia, alteração metabólica óssea, fraqueza muscular, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Infeção do trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local da administração		Fadiga, alterações da marcha, astenia	Mal-estar, arrepios, edema periférico	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Redução da pressão arterial, diminuição do peso, aumento da pressão arterial, redução dos níveis de sódio no sangue, cloretemia anormal diminuída, osteocalcina aumentada, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento das enzimas hepáticas	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Intoxicação medicamentosa, queda, queimadura térmica	

Descrição das reações adversas selecionadas

Afeções oculares e doenças do sistema nervoso

Em ensaios controlados com placebo, foram notificados mais frequentemente diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), dificuldade de coordenação 6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas em (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante) doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina, ver secção 4.5.

Intervalo PR

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia).

Reações adversas relacionadas com a classe

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, lúpus eritematoso sistémico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Existem registros de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes sob terapêutica de longa duração com os antiepiléticos estruturalmente relacionados, carbamazepina e oxcarbazepina. O mecanismo pelo qual o metabolismo ósseo é afetado não foi identificado.

População pediátrica

Em estudos controlados com placebo que envolveram doentes com idades entre os 2 e os 18 anos com crises epiléticas parciais (238 a receber tratamento com acetato de eslicarbazepina e 189 com placebo) verificou-se que 35,7% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 19% dos doentes tratados com placebo apresentaram reações adversas ao tratamento. As reações adversas mais comuns no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina foram diplopia (5,0%), sonolência (8,0%) e vômitos (4,6%).

O perfil de reações adversas ao acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante em ambos os grupos. No grupo de doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, as reações adversas mais comuns, observadas em mais de dois doentes tratados com acetato de eslicarbazepina, foram diplopia (9,5%), sonolência (7,4%), tonturas (6,3%), convulsões (6,3%) e náuseas (3,2%); no grupo de doentes com idades entre os 12 e os 18 anos foram sonolência (7,4%), vômitos (4,2%), diplopia (3,2%) e fadiga (3,2%). A segurança de Zebinix em crianças com seis anos ou menos ainda não está estabelecida.

O perfil de segurança do acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante entre adultos e doentes pediátricos, com exceção da agitação (comum, 1,3%) e dor abdominal (comum, 2,1%) que foram mais comuns nas crianças do que nos adultos. Tonturas, sonolência, vertigem, astenia, perturbações na marcha, tremor, ataxia, perturbações no equilíbrio, visão turva, diarreia; *rash* e hiponatremia foram reações menos comuns em crianças do que nos adultos. Dermatite alérgica (pouco frequente, 0,8%) foi reportada apenas na população pediátrica.

Os dados de segurança a longo prazo na população pediátrica, obtidos em extensões abertas do estudo de fase III, foram consistentes com o conhecido perfil de segurança do produto, sem novas descobertas relevantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Após uma sobredosagem com acetato de eslicarbazepina foram observados sintomas principalmente associados ao sistema nervoso central (ex. convulsões de todos os tipos, *status epilepticus*) e distúrbios cardíacos (ex. arritmia cardíaca). Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, impedindo o seu retorno ao estado ativo e prevenindo assim o disparo neuronal repetitivo.

Efeitos farmacodinâmicos

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

Eficácia clínica

População adulta

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante foi demonstrada em quatro ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.703 doentes adultos randomizados com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg (apenas nos ensaios -301 e -302), 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução $\geq 50\%$ (analisados 1581) na frequência de crises foi de 19,3% com o placebo, 20,8% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 35,3% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como monoterapia foi demonstrada num estudo em dupla ocultação controlado com substância ativa (carbamazepina de libertação controlada) envolvendo 815 doentes adultos aleatorizados com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas. O acetato de eslicarbazepina foi testado a doses de 800 mg, 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As doses do comparador ativo, a carbamazepina de libertação controlada, foram de 200 mg, 400 mg e 600 mg, duas vezes por dia. Todos os indivíduos foram aleatorizados para a dose mais baixa e, apenas depois da ocorrência de uma crise epilética, escalados para o nível de dosagem seguinte. Dos 815 doentes aleatorizados, 401 doentes foram tratados com acetato de eslicarbazepina uma vez por dia [271 doentes (67,6%) permaneceram no nível de dosagem de 800 mg, 70 doentes (17,5%) permaneceram no nível de dosagem de 1200 mg e 60 doentes (15,0%) foram tratados com 1600 mg]. Na análise de eficácia primária, na qual os doentes que abandonaram o estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento, 71,1% dos indivíduos foram classificados como livres de crises no grupo de acetato de eslicarbazepina e 75,6% no grupo de carbamazepina de libertação controlada durante o período de avaliação de 26 semanas (diferença de riscos média -4,28%, intervalo de confiança de 95%: [-10,30; 1,74]. O efeito do tratamento observado durante o período de avaliação de 26 semanas manteve-se ao longo de 1 ano de tratamento, com 64,7 % dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 70,3% doentes tratados com carbamazepina de libertação controlada classificados como livres de crises (diferença de riscos média -5,46%, intervalo de confiança de 95%: [-11,88; 0,97]. Na análise de falha do tratamento (risco de crise) baseada na análise de tempo até ao evento (análise Kaplan-Meier e regressão Cox), a análise Kaplan-Meier estima que o risco de crise no final do período de avaliação foi de 0,06 com carbamazepina e 0,12 com acetato de eslicarbazepina e verifica um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

Ao fim de 1 ano, a probabilidade de um doente descontinuar o tratamento devido a reações adversas ou falta de eficácia foi calculada em 0,26 em relação ao acetato de eslicarbazepina e em 0,21 em relação à carbamazepina de libertação controlada.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina na conversão para monoterapia foi avaliada em 2 estudos aleatorizados e controlados, em dupla ocultação, envolvendo 365 doentes adultos com crises epiléticas parciais. O acetato de eslicarbazepina foi testado em doses de 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As taxas de doentes que ficaram livres de crises durante o total do período de 10 semanas de monoterapia foram, respetivamente, 7,6% (1600 mg) e 8,3 % (1200 mg) num dos estudos, e 10,0% (1600 mg) e 7,4 % (1200 mg) no outro.

População idosa

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante em doentes idosos com crises epiléticas parciais foram avaliadas num estudo não controlado, com duração de 26 semanas, envolvendo 72 doentes idosos (idade ≥ 65 anos). Os dados evidenciam que a incidência das reacções adversas nesta população (65,3%), é semelhante ao da população geral envolvida nos estudos de epilepsia em dupla ocultação (66,8%). As reacções adversas individuais mais frequentes foram tonturas (12,5 % dos indivíduos), sonolência (9,7%), fadiga, convulsão e hiponatremia (8,3%, cada), nasofaringite (6,9%) e infeção do tracto respiratório superior (5,6%). Cinquenta dos 72 indivíduos completaram o período de 26 semanas de tratamento, o que corresponde a uma taxa de retenção de 69,4% (ver na secção 4.2 a informação sobre o uso em idosos). Os dados sobre o regime de monoterapia na população idosa são limitados. Apenas poucos indivíduos ($N=27$) com idade superior a 65 anos foram tratados com acetato de eslicarbazepina no estudo de monoterapia.

População pediátrica

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante nas crises epiléticas parciais em crianças foi avaliada num estudo de fase II em crianças com idades entre os 6 e os 16 anos ($n=123$) e num estudo de fase III em crianças com idades entre os 2 e os 18 anos ($n=304$). Ambos os estudos foram de dupla ocultação e controlados com placebo, com uma duração da fase de manutenção de 8 semanas (estudo 208) e 12 semanas (estudo 305), respetivamente. O estudo 208 incluiu 2 extensões abertas adicionais, subsequentes de longo-prazo (1 ano para a parte II e 2 anos para a parte III) e o estudo 305 incluiu 4 períodos de extensão aberta

subsequentes, de longo-prazo (1 ano para as Partes II, III e IV e 2 anos para a Parte V). O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 20 e 30 mg/kg/dia, até um máximo de 1200 mg/dia. A dose alvo foi de 30 mg/kg/dia no estudo 208 e 20 mg/kg/dia no estudo 305. As doses foram ajustadas com base na tolerabilidade e resposta ao tratamento.

No período de dupla ocultação do estudo de fase II, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises desde a *baseline* ao período de manutenção foi significativamente ($p < 0,001$) maior com acetato de eslicarbazepina (-34,8%) do que com o placebo (-13,8%). O número de respondedores (doentes com redução $\geq 50\%$ da frequência padronizada de crises) foi de 42 doentes (50,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 10 doentes (25,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,009$).

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p = 0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do ESL em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p = 0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose.

Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p = 0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não seja estatisticamente significativa ($p = 0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305 foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/dia). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p = 0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

Na extensão aberta subsequente de 1 ano (Parte II) do estudo de fase III (análise Intenção de Tratar, $N = 225$), a taxa total de respondedores foi de 46.7% (aumentando de forma constante de 44.9% (semanas 1-4) para 57.5% (semanas > 40)). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 6.1 (diminuindo de 7.0 (semanas 1-4) para 4.0 (semanas > 40)), resultando numa variação relativa mediana de -46.7%, em comparação com a *baseline*). A variação relativa mediana foi maior no grupo placebo anterior (-51.4%) do que no grupo ESL anterior (-40.4%). A proporção de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) comparado com a *baseline* foi 14.2%.

Nas 3 extensões abertas subsequentes (análise Intenção de Tratar, $N = 148$), a taxa de respondedores global foi de 26.6% quando comparado com as *baseline* das partes III-V (i.e. nas últimas 4 semanas da parte II). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 2.4 (resultando numa variação relativa mediana desde a *baseline* das partes III-V de -22.9%). A redução relativa mediana global na Parte I foi maior nos doentes tratados com ESL (-25.8%) do que nos doentes tratados com placebo (-16.4%). A proporção global de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) quando comparado com a *baseline* das Partes III-V foi de 25.7%.

Dos 183 doentes que completaram as partes I e II do estudo, 152 doentes foram envolvidos na parte III. Destes, 65 doentes receberam ESL e 87 doentes receberam placebo durante a parte de dupla-ocultação do estudo. 14 doentes (9.2%) completaram a fase aberta do tratamento com ESL até à parte V. A razão mais frequente para descontinuação durante qualquer parte do estudo foi por pedido do promotor (30 doentes na parte III [19.7% dos doentes que entraram na parte III], 9 na parte IV [9.6% dos doentes que entraram na parte IV], e 43 na parte V [64.2% dos doentes que entraram na Parte V]).

Tendo em consideração as limitações da natureza de dados não controlados de fase aberta, a resposta a longo-prazo ao acetato de eslicarbazepina nas partes abertas do estudo foi globalmente mantida.

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Zebinix em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da epilepsia com crises parciais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. A C_{max} da eslicarbazepina é alcançada 2 a 3 h após a dose (t_{max}). A biodisponibilidade pode ser considerada elevada

porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) da eslicarbazepina após administração por via oral na forma de um comprimido esmagado misturado com puré de maça e administrado com água é comparável à administração do comprimido inteiro.

Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

A eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e tem propriedades inibitórias do CYP2C19 (como indicado na secção 4.5).

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira indução da glucoronidação mediada por UGT1A1.

Eliminação

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderado mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Zebinix recomenda-se o ajuste da dose em doentes adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2).

Não se recomenda o uso de acetato de eslicarbazepina em crianças com idade compreendida entre 2 e 6 anos. Nesta idade a atividade intrínseca do processo de eliminação ainda não atingiu a maturação.

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso hepático moderado após administração de doses orais múltiplas. O compromisso hepático moderado não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2).

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

População pediátrica

À semelhança do que ocorre nos adultos, o acetato de eslicarbazepina é extensivamente convertido em eslicarbazepina. Os níveis plasmáticos de acetato de eslicarbazepina permanecem habitualmente abaixo do limite de quantificação, após a administração oral. A C_{max} da eslicarbazepina é atingida 2 a 3 horas (t_{max}) após a administração. Verificou-se ainda que o peso corporal interfere no volume de distribuição e na *clearance*. Não obstante, a relação da idade, independentemente do peso corporal, com a *clearance* do acetato de eslicarbazepina também não pode ser excluída, particularmente no grupo de idades mais jovem (2-6 anos).

Crianças com 6 anos ou menos

A análise farmacocinética mostrou que no subgrupo de crianças com idade entre os 2 e os 6 anos são necessárias doses de 27,5 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia para que se consiga uma exposição equivalente às doses terapêuticas de 20 e 30 mg/kg/dia que se verifica nas crianças com mais de 6 anos de idade.

Crianças com mais de 6 anos

A análise farmacocinética da população indicou que a exposição observada à eslicarbazepina é semelhante entre as crianças com mais de 6 anos de idade a tomar 20 e 30 mg/kg/dia e os adultos tratados com 800 e 1200 mg de acetato de eslicarbazepina uma vez por dia, respetivamente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Estudos em animais jovens

Em estudos de dose repetida em cães jovens, o perfil de toxicidade foi semelhante ao observado em animais adultos. Num estudo de 10 meses em fêmeas a receber doses altas foram observadas diminuições no conteúdo mineral ósseo, área óssea e/ou densidade mineral óssea nas vertebrae lombares e/ou no fémur, para níveis de exposição menores do que os níveis de exposição clínica à eslicarbazepina verificados em crianças.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Foi observada disfunção da fertilidade em ratos fêmea; as diminuições na implantação e nos embriões vivos observadas no estudo de fertilidade em ratos podem indicar consequências na fertilidade das fêmeas, não tendo sido, no entanto, avaliada a contagem dos corpos lúteos. O acetato de eslicarbazepina não apresentou efeito teratogénico em ratos e coelhos, mas verificaram-se anomalias no esqueleto de ratinhos. Foram observados atrasos na ossificação, baixo peso fetal, aumento das anomalias *minor* esqueléticas e viscerais para doses tóxicas maternas em estudos de embriotoxicidade em ratinhos, ratos e coelhos. Em estudos peri/pós-natais em ratinhos e ratos foi observado um atraso no desenvolvimento sexual da geração F1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister alumínio/alumínio ou PVC/alumínio colocados em embalagens de cartão contendo 20, 30, 60 ou 90 comprimidos e em embalagens múltiplas contendo 180 (2 embalagens de 90) comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade, com fecho de segurança para crianças, colocados em embalagens de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 50 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de acetato de eslicarbazepina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de suspensão oral contém 2,0 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) e aproximadamente 0,00001 mg de sulfitos.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão esbranquiçada a branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

- como monoterapia no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada;
- como terapêutica adjuvante em doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Zebinix pode ser tomado como monoterapia ou ser adicionado a uma terapêutica anticonvulsivante existente. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Alguns doentes em regime de monoterapia poderão beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose na população idosa desde que a função renal não esteja comprometida. Devido à existência de dados muito limitados sobre o regime de monoterapia com 1600 mg em idosos, esta dose não está recomendada para esta população.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (CL_{CR}) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30$ -60 ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

A dose inicial recomendada é 10 mg/kg/dia uma vez por dia. A dose deve ser aumentada com incrementos semanais ou bi-semanais de 10 mg/kg/dia até 30 mg/kg/dia com base na resposta individual. A dose máxima é de 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1.).

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

Crianças com peso de 60 kg ou mais devem tomar a mesma dose dos adultos.

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina em crianças com 6 anos de idade ou menos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

Substituição entre formulações

Com base nos dados de biodisponibilidade comparativos entre os comprimidos e a suspensão oral, pode ser feita a substituição de uma formulação para a outra.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Doenças do sistema nervoso

O acetato de eslicarbazepina foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Outras advertências e precauções

Se Zebinix for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

Reações cutâneas

Em estudos clínicos em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,2% do total da população tratada com Zebinix como terapêutica adjuvante. Foram notificados casos de urticária e angioedema em doentes que tomavam Zebinix. O angioedema no contexto de uma reação de

hipersensibilidade/ anafilática associado a edema da laringe pode ser fatal. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com acetato de eslicarbazepina deverá ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado um tratamento alternativo.

Foram notificadas com o tratamento com Zebinix, na experiência pós-comercialização, reações adversas cutâneas graves (conhecidas como SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. No momento da prescrição os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorizados cuidadosamente para o aparecimento de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Zebinix deverá ser interrompido imediatamente e considerar-se um tratamento alternativo (conforme adequado). Se os doentes desenvolverem estas reações, o tratamento com Zebinix nunca mais pode ser reiniciado nestes doentes.

Alelo HLA-B*1502 - em indivíduos de etnia chinesa Han, de etnia Thai e outras populações Asiáticas

O HLA-B*1502 em indivíduos de etnia chinesa Han ou de etnia Thai tem demonstrado estar fortemente associado ao risco de desenvolverem as reações severas cutâneas conhecidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina.

A estrutura química do acetato de eslicarbazepina é similar à da carbamazepina, e é possível que doentes que são positivos para o HLA-B*1502 possam também estar em risco para o SJS após tratamento com acetato de eslicarbazepina.

A prevalência de portadores do HLA-B*1502 é de aproximadamente 10% nas populações de etnia chinesa Han ou de etnia Thai.

Sempre que possível, estes indivíduos devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas.

Se os doentes dessas origens étnicas forem testados positivamente para o alelo HLA-B*1502, o uso do acetato de eslicarbazepina deve ser considerado se se considerar que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Devido à prevalência deste alelo em outras populações Asiáticas (ex. acima de 15% nas Filipinas e Malásia) pode-se considerar a possibilidade de testar geneticamente as populações em risco relativamente à presença do HLA-B*1502.

Alelo HLA- A*3101 - descendentes Europeus e populações Japonesas

Existem alguns dados que sugerem que o HLA- A*3101 está associado ao risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas pela carbamazepina incluindo, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de DRESS, ou menos severa pustulose exantematosa generalizada aguda e erupção cutânea maculopapulosa em descendentes Europeus ou em Japoneses.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre etnias. O alelo HLA-A*3101 tem uma prevalência de 2 a 5% nas populações Europeias e aproximadamente 10% na população Japonesa.

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%.

Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência.

A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR. Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com $CL_{CR} < 30$ ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Compromisso hepático

Como os dados clínicos são limitados em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com compromisso hepático grave, o acetato de eslicarbazepina deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não estando recomendado o seu uso em doentes com compromisso hepático grave.

Zebinix suspensão oral contém parahidroxibenzoato de metilo (E218) e sulfitos que podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias), podendo causar (raramente) reações graves de hipersensibilidade e broncospoasmo, respetivamente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Simvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia alterações da coordenação e tonturas. Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de acetato de eslicarbazepina pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

Lamotrigina

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e, portanto, é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e consequentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

Topiramato

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

Valproato e levetiracetam

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

Oxcarbazepina

O uso concomitante de acetato de eslicarbazepina com oxcarbazepina não é recomendado devido à possível sobreexposição a metabolitos ativos.

Outros medicamentos

Contracetivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Houve uma redução em média de 36-39% na exposição sistémica em voluntários saudáveis quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia. O mecanismo desta redução é desconhecido, mas pode ser devido à interferência no transporte para rosuvastatina isolada ou em combinação com indução do seu metabolismo. Como a relação entre a exposição e a atividade da substância não é clara, a monitorização da resposta ao tratamento (ex. níveis de colesterol) é recomendada.

Varfarina

A coadministração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%), mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardiovasculares e malformações do tubo neural. Deve ser prestado um aconselhamento médico especializado, no que diz respeito a potenciais riscos para o feto que podem ser provocados quer pelas crises epiléticas, quer pelo tratamento antiepilético, a todas as mulheres com potencial para engravidar em tratamento antiepiléticos, especialmente a mulheres que planeiam gravidez ou que se encontrem grávidas. A descontinuação abrupta do tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) deve ser evitada dado que pode provocar crises epiléticas que podem ter consequências para a mulher e para o embrião ou feto.

Sempre que seja possível, a monoterapia é preferível no tratamento da epilepsia na gravidez, uma vez que o tratamento com vários FAE pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente com a monoterapia, dependendo dos FAE associados.

Foram observadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças de mães com epilepsia que utilizam um tratamento antiepilético. Não existem dados disponíveis para o acetato de eslicarbazepina sobre este risco.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o recurso a outros métodos anticoncepcionais eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método de contraceção eficaz (como por exemplo um dispositivo intra-uterino) ou duas formas complementares de contraceção incluindo um método de barreira. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, aquando da escolha do método anticoncepcional.

Risco relacionado com acetato de eslicarbazepina

A quantidade de dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver Fertilidade secção 5.3). O risco em humanos (incluindo malformações congénitas relevantes, perturbações do neurodesenvolvimento e outros efeitos tóxicos reprodutivos) é desconhecido.

O acetato de eslicarbazepina não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o benefício seja considerado superior ao risco, após cuidadosa avaliação de outras opções terapêuticas consideradas alternativas e adequadas.

Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Zebinix deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina/metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do acetato de eslicarbazepina na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram disfunção da fertilidade após o tratamento com acetato de eslicarbazepina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zebinix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos (tratamento como terapêutica adjuvante e monoterapia), 2434 doentes com crises epiléticas parciais foram tratados com acetato de eslicarbazepina (1983 doentes adultos e 451 doentes pediátricos), tendo 51% experimentado reações adversas.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Os riscos que foram identificados para Zebinix são maioritariamente de classe, efeitos indesejáveis dependentes da dose. As reações adversas mais comuns consequentes do tratamento relatadas nos estudos controlados com placebo em terapêutica adjuvante com doentes epiléticos adultos, bem como num estudo controlado com substância ativa em monoterapia, comparando o acetato de eslicarbazepina com carbamazepina de libertação controlada, são tonturas, sonolência, dor de cabeça e náusea. A maioria das reações adversas foram reportadas em <3% dos sujeitos em qualquer grupo de tratamento.

Reações adversas cutâneas graves (SCARS) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificadas no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas associadas ao acetato de eslicarbazepina obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se apresentadas no quadro abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção na classificação de reações adversas: muito frequentes: $\geq 1/10$, frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$, pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1: Reações adversas emergentes do tratamento associadas a Zebinix,, obtidas de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	

Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	Síndrome tipo SIADH (Secreção inapropriada de hormona antidiurética) com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolalidade sérica (sangue), vômitos, cefaleia, estado confusional ou outros sinais e sintomas neurológicos
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	

Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações cutâneas, prurido, dermatite alérgica	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), angioedema, urticária.
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo			Mialgia, alteração metabólica óssea, fraqueza muscular, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Infeção do trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local da administração		Fadiga, alterações da marcha, astenia	Mal-estar, arrepios, edema periférico	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Redução da pressão arterial, diminuição do peso, aumento da pressão arterial, redução dos níveis de sódio no sangue, cloretemia anormal diminuída, osteocalcina aumentada, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento das enzimas hepáticas	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Intoxicação medicamentosa, queda, queimadura térmica	

Descrição das reações adversas selecionadas

Afecções oculares e doenças do sistema nervoso

Em ensaios controlados com placebo, foram observadas as seguintes reações adversas: diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), dificuldade de coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante) em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina, ver secção 4.5.

Intervalo PR

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia).

Reações adversas relacionadas com a classe

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, lúpus eritematoso sistémico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com acetato de eslicarbazepina.

Existem registos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes sob terapêutica de longa duração com os antiepiléticos estruturalmente relacionados, carbamazepina e oxcarbazepina. O mecanismo pelo qual o metabolismo ósseo é afetado não foi identificado.

População pediátrica

Em estudos controlados com placebo que envolveram doentes com idade entre os 2 e os 18 anos com crises epiléticas parciais (238 a receber tratamento com acetato de eslicarbazepina e 189 com placebo) verificou-se que 35,7% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 19% dos doentes tratados com placebo apresentaram reações adversas ao tratamento. As reações adversas mais comuns no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina foram diplopia (5,0%), sonolência (8,0%) e vômitos (4,6%).

O perfil de reações adversas ao acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante em ambos os grupos. No grupo de doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, as reações adversas mais comuns, observadas em mais de dois doentes tratados com acetato de eslicarbazepina, foram diplopia (9,5%), sonolência (7,4%), tonturas (6,3%), convulsões (6,3%) e náuseas (3,2%); no grupo de doentes com idade entre os 12 e os 18 anos foram sonolência (7,4%), vômitos (4,2%), diplopia (3,2%) e fadiga (3,2%). A segurança de Zebinix em crianças com seis anos ou menos ainda não está estabelecida.

O perfil de segurança do acetato de eslicarbazepina foi, em geral, semelhante entre adultos e doentes pediátricos, com exceção da agitação (comum, 1,3%) e dor abdominal (comum, 2,1%) que foram mais comuns nas crianças do que nos adultos. Tonturas, sonolência, vertigem, astenia, perturbações na marcha, tremor, ataxia, perturbações no equilíbrio, visão turva, diarreia; *rash* e hiponatremia foram reações menos comuns em crianças do que nos adultos. Dermatite alérgica (pouco frequente, 0,8%) foi reportada apenas na população pediátrica.

Os dados de segurança a longo prazo na população pediátrica, obtidos em extensões abertas do estudo de fase III, foram consistentes com o conhecido perfil de segurança do produto, sem novas descobertas relevantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Após uma sobredosagem com acetato de eslicarbazepina foram observados sintomas principalmente associados ao sistema nervoso central (ex. convulsões de todos os tipos, *status epilepticus*) e distúrbios cardíacos (ex. arritmia cardíaca). Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, impedindo o seu retorno ao estado ativo e prevenindo assim o disparo neuronal repetitivo.

Efeitos farmacodinâmicos

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

Eficácia clínica

População adulta

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante foi demonstrada em quatro ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.703 doentes adultos randomizados com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg (apenas nos ensaios -301 e -302), 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução $\geq 50\%$ (analisados 1581) na frequência de crises foi de 19,3% com o placebo, 20,8% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 35,3% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina como monoterapia foi demonstrada num estudo em dupla ocultação controlado com substância ativa (carbamazepina de libertação controlada) envolvendo 815 doentes adultos aleatorizados com crises epiléticas parciais recentemente diagnosticadas. O acetato de eslicarbazepina foi testado a doses de 800 mg, 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As doses do comparador ativo, a carbamazepina de libertação controlada, foram de 200 mg, 400 mg e 600 mg, duas vezes por dia. Todos os indivíduos foram aleatorizados para a dose mais baixa e, apenas depois da ocorrência de uma crise epilética, escalados para o nível de dosagem seguinte. Dos 815 doentes aleatorizados, 401 doentes foram tratados com acetato de eslicarbazepina uma vez por dia [271 doentes (67,6%) permaneceram no nível de dosagem de 800 mg, 70 doentes (17,5%) permaneceram no nível de dosagem de 1200 mg e 60 doentes (15,0%) foram tratados com 1600 mg]. Na análise de eficácia primária, na qual os doentes que abandonaram o estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento, 71,1% dos indivíduos foram classificados como livres de crises no grupo de acetato de eslicarbazepina e 75,6% no grupo de carbamazepina de libertação controlada durante o período de avaliação de 26 semanas (diferença de riscos média -4,28%, intervalo de confiança de 95%: [-10,30; 1,74]. O efeito do tratamento observado durante o período de avaliação de 26 semanas manteve-se ao longo de 1 ano de tratamento, com 64,7 % dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 70,3% doentes tratados com carbamazepina de libertação controlada classificados como livres de crises (diferença de riscos média -5,46%, intervalo de confiança de 95%: [-11,88; 0,97]. Na análise de falha do tratamento (risco de crise) baseada na análise de tempo até ao evento (análise Kaplan-Meier e regressão Cox), a análise Kaplan-Meier estima que o risco de crise no final do período de avaliação foi de 0,06 com carbamazepina e 0,12 com acetato de eslicarbazepina e verifica um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

Ao fim de 1 ano, a probabilidade de um doente descontinuar o tratamento devido a reações adversas ou falta de eficácia foi calculada em 0,26 em relação ao acetato de eslicarbazepina e em 0,21 em relação à carbamazepina de libertação controlada.

A eficácia do acetato de eslicarbazepina na conversão para monoterapia foi avaliada em 2 estudos aleatorizados e controlados, em dupla ocultação, envolvendo 365 doentes adultos com crises epiléticas parciais. O acetato de eslicarbazepina foi testado em doses de 1200 mg e 1600 mg, uma vez por dia. As taxas de doentes que ficaram

livres de crises durante o total do período de 10 semanas de monoterapia foram, respetivamente, 7,6% (1600 mg) e 8,3 % (1200 mg) num dos estudos, e 10,0% (1600 mg) e 7,4 % (1200 mg) no outro.

População idosa

A segurança e eficácia do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante em doentes idosos com crises epiléticas parciais foram avaliadas num estudo não controlado, com duração de 26 semanas, envolvendo 72 doentes idosos (idade ≥ 65 anos). Os dados evidenciam que a incidência das reacções adversas nesta população (65,3%) é semelhante ao da população geral envolvida nos estudos de epilepsia em dupla ocultação (66,8%). As reacções adversas individuais mais frequentes foram tonturas (12,5 % dos indivíduos), sonolência (9,7%), fadiga, convulsão e hiponatremia (8,3%, cada), nasofaringite (6,9%) e infeção do trato respiratório superior (5,6%). Cinquenta dos 72 indivíduos completaram o período de 26 semanas de tratamento, o que corresponde a uma taxa de retenção de 69,4% (ver na secção 4.2 a informação sobre o uso em idosos). Os dados sobre o regime de monoterapia na população idosa são limitados. Apenas poucos indivíduos (N=27) com idade superior a 65 anos foram tratados com acetato de eslicarbazepina no estudo de monoterapia.

População pediátrica

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina como terapêutica adjuvante nas crises epiléticas parciais em crianças foi avaliada num estudo de fase II em crianças com idades entre os 6 e os 16 anos (n=123) e num estudo de fase III em crianças com idades entre os 2 e os 18 anos (n=304). Ambos os estudos foram de dupla ocultação e controlados com placebo, com uma duração da fase de manutenção de 8 semanas (estudo 208) e 12 semanas (estudo 305), respetivamente. O estudo 208 incluiu 2 extensões abertas adicionais, subsequentes de longo-prazo (1 ano para a parte II e 2 anos para a parte III) e o estudo 305 incluiu 4 períodos de extensão aberta subsequentes, de longo-prazo (1 ano para as Partes II, III e IV e 2 anos para a Parte V). O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 20 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, até um máximo de 1200 mg/dia. A dose alvo foi de 30 mg/kg/dia no estudo 208 e 20 mg/kg/dia no estudo 305. As doses foram ajustadas com base na tolerabilidade e resposta ao tratamento.

No período de dupla ocultação do estudo de fase II, o *endpoint* secundário foi a avaliação da eficácia. A redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises desde a *baseline* ao período de manutenção foi significativamente ($p<0,001$) maior com acetato de eslicarbazepina (-34,8%) do que com o placebo (-13,8%). O número de respondedores (doentes com redução $\geq 50\%$ da frequência padronizada de crises) foi de 42 doentes (50,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 10 doentes (25,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$).

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p=0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p=0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose. Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p=0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não seja estatisticamente significativa ($p=0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305 foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/day). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p=0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

Na extensão aberta subsequente de 1 ano (Parte II) do estudo de fase III (análise Intenção de Tratar, N=225), a taxa total de respondedores foi de 46.7% (aumentando de forma constante de 44.9% (semanas 1-4) para 57.5% (semanas > 40)). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 6.1 (diminuindo de 7.0 (semanas 1-4) para 4.0 (semanas > 40), resultando numa variação relativa mediana de -46.7%, em comparação com a *baseline*). A variação relativa mediana foi maior no grupo placebo anterior (-51.4%) do que no grupo ESL anterior (-40.4%). A proporção de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) comparado com a *baseline* foi 14.2%.

Nas 3 extensões abertas subsequentes (análise Intenção de Tratar, N=148), a taxa de respondedores global foi de 26.6% quando comparado com as *baseline* das partes III-V (i.e. nas últimas 4 semanas da parte II). A mediana total da frequência de crises padronizada foi de 2.4 (resultando numa variação relativa mediana desde a *baseline* das partes III-V de -22.9%). A redução relativa mediana global na Parte I foi maior nos doentes tratados com

ESL (-25.8%) do que nos doentes tratados com placebo (-16.4%). A proporção global de doentes com exacerbação (aumento de $\geq 25\%$) quando comparado com a *baseline* das Partes III-V foi de 25.7%.

Dos 183 doentes que completaram as partes I e II do estudo, 152 doentes foram envolvidos na parte III. Destes, 65 doentes receberam ESL e 87 doentes receberam placebo durante a parte de dupla-ocultação do estudo. 14 doentes (9.2%) completaram a fase aberta do tratamento com ESL até à parte V. A razão mais frequente para descontinuação durante qualquer parte do estudo foi por pedido do promotor (30 doentes na parte III [19.7% dos doentes que entraram na parte III], 9 na parte IV [9.6% dos doentes que entraram na parte IV], e 43 na parte V [64.2% dos doentes que entraram na Parte V]).

Tendo em consideração as limitações da natureza de dados não controlados de fase aberta, a resposta a longo-prazo ao acetato de eslicarbazepina nas partes abertas do estudo foi globalmente mantida.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zebinix em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da epilepsia com crises parciais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. O C_{max} da eslicarbazepina é alcançado 2 a 3 h após a dose (t_{max}). A biodisponibilidade pode ser considerada elevada porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

A eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e tem propriedades inibitórias do CYP2C19 (como indicado na secção 4.5).

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira indução da glucoronidação mediada por UGT1A1.

Eliminação

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderado mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Zebinix recomenda-se o ajuste da dose em doentes, adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2).

Não se recomenda o uso de acetato de eslicarbazepina em crianças com idade compreendida entre 2 e 6 anos. Nesta idade a atividade intrínseca do processo de eliminação ainda não atingiu a maturação.

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso hepático moderado após administração de doses orais múltiplas. O compromisso hepático moderado não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2).

A farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

População pediátrica

À semelhança do que ocorre nos adultos, o acetato de eslicarbazepina é extensivamente convertido em eslicarbazepina. Os níveis plasmáticos de acetato de eslicarbazepina permanecem habitualmente abaixo do limite de quantificação, após a administração oral. A C_{max} da eslicarbazepina é atingida 2 a 3 horas (t_{max}) após a administração. Verificou-se ainda que o peso corporal interfere no volume de distribuição e na *clearance*. Não obstante, a relação da idade, independentemente do peso corporal, com a *clearance* do acetato de eslicarbazepina também não pode ser excluída, particularmente no grupo de idades mais jovem (2-6 anos).

Crianças com 6 anos ou menos

A análise farmacocinética mostrou que no subgrupo de crianças com idade entre os 2 e os 6 anos são necessárias doses de 27,5 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia para que se consiga uma exposição equivalente às doses terapêuticas de 20 e 30 mg/kg/dia que se verifica nas crianças com mais de 6 anos de idade.

Crianças com mais de 6 anos

A análise farmacocinética da população indicou que a exposição observada à eslicarbazepina é semelhante entre as crianças com mais de 6 anos de idade a tomar 20 e 30 mg/kg/dia e os adultos tratados com 800 e 1200 mg de acetato de eslicarbazepina uma vez por dia, respetivamente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Estudos em animais jovens

Em estudos de dose repetida em cães jovens, o perfil de toxicidade foi semelhante ao observado em animais adultos. Num estudo de 10 meses em fêmeas a receber doses altas foram observadas diminuições no conteúdo mineral ósseo, área óssea e/ou densidade mineral óssea nas vertebrae lombares e/ou no fémur, para níveis de exposição menores do que os níveis de exposição clínica à eslicarbazepina verificados em crianças.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Foi observada disfunção da fertilidade em ratos fêmea; as diminuições na implantação e nos embriões vivos observadas no estudo de fertilidade em ratos podem indicar consequências na fertilidade das fêmeas, não tendo sido, no entanto, avaliada a contagem dos corpos lúteos. O acetato de eslicarbazepina não apresentou efeito teratogénico em ratos e coelhos, mas verificaram-se anomalias no esqueleto de ratinhos. Foram observados atrasos na ossificação, baixo peso fetal, aumento das anomalias *minor* esqueléticas e viscerais para doses tóxicas maternas em estudos de embriotoxicidade em ratinhos, ratos e coelhos. Em estudos peri/pós-natais em ratinhos e ratos foi observado um atraso no desenvolvimento sexual da geração F1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana (E415)

Estearato de macrogol 100

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Sacarina sódica (E954)

Aroma artificial a Tutti-Frutti (contém maltodextrina, propilenoglicol, aroma natural e artificial e goma arábica (E414))

Aroma mascarador (contém propilenoglicol, água e aroma natural e artificial)

Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após primeira abertura: 2 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro âmbar tipo III com fecho de polietileno de alta densidade (HDPE) resistente à abertura por crianças, com 200 ml de suspensão oral, dentro de embalagem de cartão. Cada embalagem contém uma seringa graduada de polipropileno de 10 ml , e um adaptador de plástico para o frasco .

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL - Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal

tel:+351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/024

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL((VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e morada do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para submissão dos relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista e subseqüentes atualizações encontram-se publicadas no Portal Europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subseqüentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de 20 ou 60 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos
60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 200 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN
NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS
Blister PVC/ALU

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caixa contendo frascos de plástico de 60 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/09/514/023

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 200 mg

(só no acondicionamento secundário)

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de 7, 14 ou 28 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

Blister ALU/ALU
Blister PVC/ALU

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de 30 ou 60 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos
60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/007 30 comprimidos – blister ALU/ALU
EU/1/09/514/008 60 comprimidos - blister ALU/ALU
EU/1/09/514/009 30 comprimidos – blister PVC/ALU
EU/1/09/514/010 60 comprimidos - blister PVC/ALU

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

zebinix 600 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS
Blister ALU/ALU
Blister PVC/ALU

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caixa contendo frascos de plástico de 90 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/09/514/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 600 mg

(só no acondicionamento secundário)

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de 20, 30, 60 ou 90 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL-Portela & C^a., S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 800 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:
(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

Blister ALU/ALU
Blister PVC/ALU

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caixa contendo frascos de plástico de 90 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/09/514/020

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 800 mg

(só no acondicionamento secundário)

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior para embalagem múltipla (incluindo blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90) comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/025-026

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

zebinix 800 mg

19. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

(só no acondicionamento secundário)

20. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem intermédia para embalagens múltiplas (sem blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/514/025-026

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 800 mg

21. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

22. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:
(só no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
Caixa exterior / frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 50 mg/ml suspensão oral
Acetato de eslicarbazepina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de acetato de eslicarbazepina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém parahidroxibenzoato de metilo (E218) e sulfitos
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

suspensão oral

Frasco com 200 ml
Seringa para uso oral (10 ml) (só no acondicionamento secundário)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral.
Agitar antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar a suspensão oral até 2 meses após a primeira abertura do frasco.
Data de abertura: ----/----/----

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/09/514/024

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zebinix 50 mg/ml

(só no acondicionamento secundário)

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(só no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

(só no acondicionamento secundário)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zebinix 200 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar ou dar este medicamento à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Zebinix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix
3. Como tomar Zebinix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zebinix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zebinix e para que é utilizado

Zebinix contém a substância ativa acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos e é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Zebinix é usado:

- isoladamente (monoterapia) no tratamento de doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada
- em conjunto com outros medicamentos antiepiléticos (terapêutica adjuvante) no tratamento de doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos que têm crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais). Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise que afeta todo o cérebro (generalização secundária).

O seu médico receitou-lhe Zebinix para reduzir o número de crises epiléticas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix

Não tome Zebinix

- se tem alergia ao acetato de eslicarbazepina, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zebinix.

Contacte imediatamente o seu médico:

- se tem erupção na pele, bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, pálpebras, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico:

- se tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Zebinix não é recomendado para doentes com doença renal grave.
- se tem doenças do fígado. Zebinix não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.
- se está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco, ou tem qualquer alteração do ritmo cardíaco.
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro.

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Zebinix, contacte imediatamente o seu médico.

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Zebinix para evitar acidentes, como quedas.

Tome especial cuidado com Zebinix:

Reações adversas cutâneas graves e com risco de vida potencial, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificados no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização.

Se surgir uma erupção grave ou outros sintomas na sua pele (ver secção 4) pare de tomar Zebinix e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Em doentes de etnia chinesa Han ou de etnia Thai, o risco de reações graves da pele, associado com a carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas, pode ser previsto através de um teste ao sangue destes doentes. O seu médico poderá informá-lo no caso de ser necessário fazer um teste ao sangue antes de tomar Zebinix.

Crianças

Zebinix não deve ser administrado a crianças com 6 anos ou menos.

Outros medicamentos e Zebinix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Zebinix ou do Zebinix interferir com o seu efeito.

Informe o seu médico se está a tomar:

- fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas;
- contraceptivos hormonais (como a pílula anticoncecional) porque o Zebinix pode torná-los menos eficazes;
- sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- rosuvastatina, um medicamento usado para baixar os níveis de colesterol;
- varfarina – para tornar o sangue mais fluído;
- antidepressivos inibidores da monoaminooxidase (IMAOs);
- não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Zebinix, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Ver a secção ‘Gravidez e aleitamento’ com conselhos sobre contraceção.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado tomar Zebinix se estiver grávida, pois os efeitos de Zebinix na gravidez e no bebé em gestação são desconhecidos.

Se está a planear uma gravidez, fale com o seu médico antes de interromper a contraceção e antes de engravidar. O seu médico pode decidir alterar o seu tratamento.

A informação existente sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. A investigação revelou um risco aumentado de malformações e de problemas relacionados com o neurodesenvolvimento (desenvolvimento cerebral) em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos, particularmente, quando mais que um antiepilético era tomado ao mesmo tempo.

Se está ou pensa que poderá estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Não deverá parar de tomar o seu medicamento sem antes discutir o assunto com o seu médico. Parar de tomar a medicação sem consultar o seu médico pode causar crises convulsivas, que podem ser perigosas para si e para o bebé em gestação. O seu médico poderá decidir alterar o seu tratamento.

Se é uma mulher em idade fértil e não está a planear engravidar; deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zebinix. Zebinix poderá afetar a forma como os contraceptivos hormonais (como a pílula contraceptiva) atuam, podendo torná-los menos eficazes na prevenção da gravidez. Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Zebinix e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento. Fale com o seu médico, que irá discutir consigo o tipo de contraceção mais adequado a utilizar enquanto estiver a tomar Zebinix. Se o tratamento com Zebinix for interrompido, deve continuar a utilizar métodos contraceptivos eficazes até ao final do ciclo menstrual em curso.

Se tomar Zebinix durante a gravidez, o seu bebé poderá também ter algum risco de ter problemas hemorrágicos logo após o nascimento. O seu médico poderá prescrever um medicamento para prevenir essa situação.

Não amamente enquanto estiver a tomar Zebinix. Não se sabe se o mesmo passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Zebinix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

Dose para início do tratamento

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

Dose de manutenção

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Zebinix, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Caso esteja a tomar Zebinix em monoterapia, o seu médico poderá considerar que pode beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia.

Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Zebinix. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Zebinix não é recomendado se tem doença renal grave.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Se é idoso e está a tomar Zebinix em monoterapia, a dose de 1600 mg não é adequada para si.

Crianças com mais de 6 anos

Dose para início do tratamento

10 mg por kg de peso corporal, uma vez por dia durante uma ou duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção.

Dose de manutenção

Dependendo da resposta ao Zebinix, a dose pode ser aumentada em incrementos de 10 mg por kg de peso corporal, em intervalos de uma ou duas semanas, até ao máximo de 30 mg por kg de peso corporal. A dose máxima é 1200 mg uma vez por dia.

Crianças com peso $\geq$ 60 kg

Crianças com peso igual ou superior a 60 kg devem ser tratados com dose igual à dos adultos.

Para crianças poderá ser mais adequada outra forma farmacêutica, como a suspensão oral. Informe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Modo e via de administração

Zebinix é para uso oral.

Engolir o comprimido com um copo de água.

Os comprimidos de Zebinix podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir comprimidos inteiros, pode esmagar o comprimido e adicioná-lo a uma pequena quantidade de água ou de puré de maçã, e tomar imediatamente a dose inteira.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Se tomar mais Zebinix do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Zebinix do que deveria, pode ter um risco aumentado de ter mais convulsões; ou pode sentir que o seu coração tem um batimento cardíaco irregular ou mais rápido. Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital caso sinta algum destes sintomas. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Zebinix

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zebinix

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Zebinix. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Zebinix e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, pálpebras, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica.

Os efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- sensação de enjoo ou vômito
- dor de cabeça
- diarreia
- visão dupla ou visão turva
- dificuldade de concentração
- sensação de falta de energia ou cansaço
- tremores
- erupção na pele
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sódio no sangue
- perda de apetite

- dificuldade em adormecer
- dificuldade na coordenação dos movimentos (ataxia).
- aumento de peso

Os efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- sensação de peso
- alergia
- prisão de ventre
- convulsões
- menor funcionamento da tiroide. Os sintomas incluem redução dos níveis das hormonas tiroideias (observada nas análises ao sangue), intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- problemas de fígado (como por exemplo, o aumento das enzimas do fígado)
- tensão alta ou aumento severo da tensão arterial
- tensão baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sais (incluindo cloreto) no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- desidratação
- alteração dos movimentos oculares, visão enevoada ou vermelhidão nos olhos
- quedas
- queimadura térmica
- falta de memória ou esquecimento
- choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- agitação
- défice de atenção/ hiperatividade
- irritabilidade
- alterações do humor ou alucinações
- dificuldade em falar
- hemorragia (sangramento) nasal
- dor no peito
- formigues e/ou sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- enxaqueca
- sensação de queimadura
- sensibilidade tátil anormal
- alterações do odor
- zumbidos
- dificuldade na audição
- inchaço nas pernas e braços
- azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- fezes escuras (como carvão)
- gengivas inflamadas e dores de dentes
- suor ou pele seca
- comichão
- alterações na pele (por ex. pele vermelha)
- queda de cabelo
- infeção do trato urinário
- sensação de fraqueza, mal-estar geral ou de arrepios
- perda de peso
- dor muscular, dor nos membros, fraqueza muscular
- alteração metabólica óssea
- aumento de uma proteína relacionada com o metabolismo ósseo
- afrontamento, membros frios
- batimentos cardíacos lentos ou irregulares
- sonolência excessiva
- sedação
- doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- intoxicação medicamentosa

- ansiedade

Os efeitos secundários **desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Redução dos níveis de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de sangramento ou equimose;
- Dor forte nas costas e no estômago (causada por inflamação do pâncreas);
- Redução dos glóbulos brancos, o que facilita a ocorrência de infeções;
- Manchas avermelhadas tipo-alvo ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, olhos vermelhos e inchados e podem ser precedidos por febre e/ou sintomas de tipo gripal (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica);
- Inicialmente sintomas de tipo gripal, erupção cutânea no rosto e depois erupção no resto do corpo, temperatura corporal elevada, aumento das enzimas do fígado, alterações no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos também conhecido por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos);
- Reação alérgica grave causando inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou pernas;
- Urticária (erupção cutânea com comichão);
- Letargia, confusão, espasmos musculares ou agravamento significativo das convulsões (possíveis sintomas de baixos níveis de sódio no sangue devido a síndrome tipo de secreção inapropriado de hormona antidiurética).

O uso de Zebinix está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Existem registos de distúrbios ósseos incluindo osteopenia e osteoporose (diminuição da densidade óssea) e fraturas com antiepiléticos estruturalmente relacionados como a carbamazepina e oxcarbazepina. Contacte o seu médico ou farmacêutico se está sob tratamento de longa duração com medicamentos antiepiléticos, se tem histórico de osteoporose ou se está a tomar esteroides.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zebinix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, no frasco ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zebinix

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 200 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Zebinix e conteúdo da embalagem

Zebinix 200 mg: comprimidos brancos, oblongos, gravados ‘ESL 200’ numa face e com uma ranhura na outra, com comprimento de 11 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 20 ou 60 comprimidos e em frascos de polietileno de alta densidade com fecho de segurança para crianças em caixas de cartão contendo 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zebinix 400 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar ou dar este medicamento à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Zebinix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix
3. Como tomar Zebinix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zebinix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zebinix e para que é utilizado

Zebinix contém a substância ativa acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos e é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Zebinix é usado:

- isoladamente (monoterapia) no tratamento de doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada
- em conjunto com outros medicamentos antiepiléticos (terapêutica adjuvante) no tratamento de doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos que têm crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais). Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise que afeta todo o cérebro (generalização secundária).

O seu médico receitou-lhe Zebinix para reduzir o número de crises epiléticas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix

Não tome Zebinix

- se tem alergia ao acetato de eslicarbazepina, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zebinix.

Contacte imediatamente o seu médico:

- se tem erupção na pele, bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, pálpebras, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico:

- se tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Zebinix não é recomendado para doentes com doença renal grave.

- se tem doenças do fígado. Zebinix não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.
- se está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco, ou tem qualquer alteração do ritmo cardíaco.
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro.

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Zebinix, contacte imediatamente o seu médico.

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Zebinix para evitar acidentes, como quedas.

Tome especial cuidado com Zebinix:

Reações adversas cutâneas graves e com risco de vida potencial, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificados no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização.

Se surgir uma erupção grave ou outros sintomas na sua pele (ver secção 4) pare de tomar Zebinix e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Em doentes de etnia chinesa Han ou de etnia Thai, o risco de reações graves da pele, associado com a carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas, pode ser previsto através de um teste ao sangue destes doentes. O seu médico poderá informá-lo no caso de ser necessário fazer um teste ao sangue antes de tomar Zebinix.

Crianças

Zebinix não deve ser administrado a crianças com 6 anos ou menos.

Outros medicamentos e Zebinix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Zebinix ou do Zebinix interferir com o seu efeito.

Informe o seu médico se está a tomar:

- fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas;
- contraceptivos hormonais (como a pílula anticoncecional) porque o Zebinix pode torná-los menos eficazes;
- sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- rosuvastatina, um medicamento usado para baixar os níveis de colesterol;
- varfarina – para tornar o sangue mais fluído;
- antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IAMOs) ;
- não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Zebinix, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Ver a secção ‘Gravidez e aleitamento’ com conselhos sobre contraceção.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado tomar Zebinix se estiver grávida, pois os efeitos de Zebinix na gravidez e no bebé em gestação são desconhecidos. Se está a planear uma gravidez, fale com o seu médico antes de interromper a contraceção e antes de engravidar. O seu médico pode decidir alterar o seu tratamento.

A informação existente sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas é limitada. A investigação revelou um risco aumentado de malformações e de problemas relacionados com o

neurodesenvolvimento (desenvolvimento cerebral) em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos, particularmente, quando mais que um antiepilético era tomado ao mesmo tempo.

Se está ou pensa que poderá estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Não deverá parar de tomar o seu medicamento sem antes discutir o assunto com o seu médico. Parar de tomar a medicação sem consultar o seu médico pode causar crises convulsivas, que podem ser perigosas para si e para o bebé em gestação. O seu médico poderá decidir alterar o seu tratamento.

Se é uma mulher em idade fértil e não está a planear engravidar; deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zebinix. Zebinix poderá afetar a forma como os contraceptivos hormonais (como a pílula contraceptiva) atuam, podendo torná-los menos eficazes na prevenção da gravidez.

Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Zebinix e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento. Fale com o seu médico, que irá discutir consigo o tipo de contraceção mais adequado a utilizar enquanto estiver a tomar Zebinix. Se o tratamento com Zebinix for interrompido, deve continuar a utilizar métodos contraceptivos eficazes até ao final do ciclo menstrual em curso.

Se tomar Zebinix durante a gravidez, o seu bebé poderá também ter algum risco de ter problemas hemorrágicos logo após o nascimento. O seu médico poderá prescrever um medicamento para prevenir essa situação.

Não amamente enquanto estiver a tomar Zebinix. Não se sabe se o mesmo passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Zebinix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

Dose para início do tratamento

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

Dose de manutenção

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Zebinix, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Caso esteja a tomar Zebinix em monoterapia, o seu médico poderá considerar que pode beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia.

Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Zebinix. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Zebinix não é recomendado se tem doença renal grave.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Se é idoso e está a tomar Zebinix em monoterapia, a dose de 1600 mg não é adequada para si.

Crianças com mais de 6 anos

Dose para início do tratamento

10 mg por kg de peso corporal, uma vez por dia durante uma ou duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção.

Dose de manutenção

Dependendo da resposta ao Zebinix, a dose pode ser aumentada em incrementos de 10 mg por kg de peso corporal, em intervalos de uma ou duas semanas, até ao máximo de 30 mg por kg de peso corporal. A dose máxima é 1200 mg uma vez por dia.

Crianças com peso $\geq$ 60 kg

Crianças com peso igual ou superior a 60 kg devem ser tratados com dose igual à dos adultos.

Para crianças poderá ser mais adequada outra forma farmacêutica, como a suspensão oral. Informe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Modo e via de administração

Zebinix é para uso oral.

Engolir o comprimido com um copo de água.

Os comprimidos de Zebinix podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir comprimidos inteiros, pode esmagar o comprimido e adicioná-lo a uma pequena quantidade de água ou de puré de maçã, e tomar imediatamente a dose inteira.

A ranhura existe apenas para o ajudar a partir o comprimido, caso tenha dificuldade em engoli-lo inteiro.

Se tomar mais Zebinix do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Zebinix do que deveria, pode ter um risco aumentado de ter mais convulsões; ou pode sentir que o seu coração tem um batimento cardíaco irregular ou mais rápido. Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital caso sinta algum destes sintomas. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Zebinix

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zebinix

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Zebinix. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Zebinix e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, pálpebras, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica.

Os efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- sensação de enjoo ou vômito
- dor de cabeça
- diarreia
- visão dupla ou visão turva
- dificuldade de concentração
- sensação de falta de energia ou cansaço
- tremores
- erupção na pele
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sódio no sangue
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer
- dificuldade na coordenação dos movimentos (ataxia)
- aumento de peso.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- sensação de peso
- alergia
- prisão de ventre
- convulsões
- menor funcionamento da tireoide. Os sintomas incluem redução dos níveis das hormonas tireoideas (observada nas análises ao sangue), intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- problemas de fígado (como por exemplo, o aumento das enzimas do fígado)
- tensão alta ou aumento severo da tensão arterial
- tensão baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sais (incluindo cloreto) no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- desidratação
- alteração dos movimentos oculares, visão embaçada ou vermelhidão nos olhos
- quedas
- queimadura térmica
- falta de memória ou esquecimento
- choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- agitação
- défice de atenção/ hiperatividade
- irritabilidade
- alterações do humor ou alucinações
- dificuldade em falar
- hemorragia (sangramento) nasal
- dor no peito
- formigamento e/ou sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- enxaqueca
- sensação de queimadura
- sensibilidade tátil anormal
- alterações do odor
- zumbidos
- dificuldade na audição
- inchaço nas pernas e braços
- azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- fezes escuras (como carvão)
- gengivas inflamadas e dores de dentes
- suor ou pele seca
- comichão
- alterações na pele (por ex. pele vermelha)
- queda de cabelo
- infeção do trato urinário
- sensação de fraqueza, mal-estar geral ou de arrepios
- perda de peso dor muscular, dor nos membros, fraqueza muscular
- alteração metabólica óssea
- aumento de uma proteína relacionada com o metabolismo ósseo
- afrontamento, membros frios
- batimentos cardíacos lentos ou irregulares
- sonolência excessiva
- sedação
- doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- intoxicação medicamentosa
- ansiedade

Os efeitos secundários **desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Redução dos níveis de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de sangramento ou equimose;
- Dor forte nas costas e no estômago (causada por inflamação do pâncreas)
- Redução dos glóbulos brancos, o que facilita a ocorrência de infeções

- Manchas avermelhadas tipo-alvo ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, olhos vermelhos e inchados e podem ser precedidos por febre e/ou sintomas de tipo gripal (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica);
- Inicialmente sintomas de tipo gripal, erupção cutânea no rosto e depois erupção no resto do corpo, temperatura corporal elevada, aumento das enzimas do fígado, alterações no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos também conhecido por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos);
- Reação alérgica grave causando inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou pernas;
- Urticária (erupção cutânea com comichão);
- Letargia, confusão, espasmos musculares ou agravamento significativo das convulsões (possíveis sintomas de baixos níveis de sódio no sangue devido a síndrome tipo de secreção inapropriado de hormona antidiurética).

O uso de Zebinix está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Existem registos de distúrbios ósseos incluindo osteopenia e osteoporose (diminuição da densidade óssea) e fraturas com antiepiléticos estruturalmente relacionados como a carbamazepina e oxcarbazepina. Contacte o seu médico ou farmacêutico se está sob tratamento de longa duração com medicamentos antiepiléticos, se tem histórico de osteoporose ou se está a tomar esteroides.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação, mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zebinix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zebinix

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Zebinix e conteúdo da embalagem

Zebinix 400 mg: comprimidos brancos, circulares biconvexos, gravados ‘ESL 400’ numa face e com uma ranhura na outra, com um diâmetro de 11 mm.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 7, 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

BIAL - Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal

tel: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Italia

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

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zebinix 600 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar ou dar este medicamento à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Zebinix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix
3. Como tomar Zebinix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zebinix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zebinix e para que é utilizado

Zebinix contém a substância ativa acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos e é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Zebinix é usado:

- isoladamente (monoterapia) no tratamento de doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada
- em conjunto com outros medicamentos antiepiléticos (terapêutica adjuvante) no tratamento de doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos que têm crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais). Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise que afeta todo o cérebro (generalização secundária).

O seu médico receitou-lhe Zebinix para reduzir o número de crises epiléticas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix

Não tome Zebinix

- se tem alergia ao acetato de eslicarbazepina, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zebinix.

Contacte imediatamente o seu médico:

- se tem erupção na pele, bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, pálpebras, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico:

- se tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Zebinix não é recomendado para doentes com doença renal grave.

- se tem doenças do fígado. Zebinix não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.
- se está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco, ou tem qualquer alteração do ritmo cardíaco.
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro.

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Zebinix, contacte imediatamente o seu médico.

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Zebinix para evitar acidentes, como quedas.

Tome especial cuidado com Zebinix:

Reações adversas cutâneas graves e com risco de vida potencial, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificados no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização.

Se surgir uma erupção grave ou outros sintomas na sua pele (ver secção 4) pare de tomar Zebinix e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Em doentes de etnia chinesa Han ou de etnia Thai, o risco de reações graves da pele associado com a carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas, pode ser previsto através de um teste ao sangue destes doentes. O seu médico poderá informá-lo no caso de ser necessário fazer um teste ao sangue antes de tomar Zebinix.

Crianças

Zebinix não deve ser administrado a crianças com 6 anos ou menos.

Outros medicamentos e Zebinix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Zebinix ou do Zebinix interferir com o seu efeito.

Informe o seu médico se está a tomar:

- fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas;
- contraceptivos hormonais (como a pílula anticoncecional) porque o Zebinix pode torná-los menos eficazes;
- sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- rosuvastatina, um medicamento usado para baixar os níveis de colesterol;
- varfarina – para tornar o sangue mais fluído;
- antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ;
- não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Zebinix, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Ver a secção ‘Gravidez e aleitamento’ com conselhos sobre contraceção.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado tomar Zebinix se estiver grávida, pois os efeitos de Zebinix na gravidez e no bebé em gestação são desconhecidos.

Se está a planear uma gravidez, fale com o seu médico antes de interromper a contraceção e antes de engravidar. O seu médico pode decidir alterar o seu tratamento.

A informação existente sobre a utilização do acetato de esclícarbazepina em mulheres grávidas é limitada. A investigação revelou um risco aumentado de malformações e de problemas relacionados com o neurodesenvolvimento (desenvolvimento cerebral) em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos, particularmente, quando mais que um antiepilético era tomado ao mesmo tempo.

Se está ou pensa que poderá estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Não deverá parar de tomar o seu medicamento sem antes discutir o assunto com o seu médico. Parar de tomar a medicação sem consultar o seu médico pode causar crises convulsivas, que podem ser perigosas para si e para o bebé em gestação. O seu médico poderá decidir alterar o seu tratamento.

Se é uma mulher em idade fértil e não está a planear engravidar; deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zebinix. Zebinix poderá afetar a forma como os contraceptivos hormonais (como a pílula contraceptiva) atuam, podendo torná-los menos eficazes na prevenção da gravidez.

Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Zebinix e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento.

Fale com o seu médico, que irá discutir consigo o tipo de contraceção mais adequado a utilizar enquanto estiver a tomar Zebinix. Se o tratamento com Zebinix for interrompido, deve continuar a utilizar métodos contraceptivos eficazes até ao final do ciclo menstrual em curso.

Se tomar Zebinix durante a gravidez, o seu bebé poderá também ter algum risco de ter problemas hemorrágicos logo após o nascimento. O seu médico poderá prescrever um medicamento para prevenir essa situação.

Não amamente enquanto estiver a tomar Zebinix. Não se sabe se o mesmo passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Zebinix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

Dose para início do tratamento

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

Dose de manutenção

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Zebinix, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Caso esteja a tomar Zebinix em monoterapia, o seu médico poderá considerar que pode beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia.

Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Zebinix. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Zebinix não é recomendado se tem doença renal grave.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Se é idoso e está a tomar Zebinix em monoterapia, a dose de 1600 mg não é adequada para si.

Crianças com mais de 6 anos

Dose para início do tratamento

10 mg por kg de peso corporal, uma vez por dia durante uma ou duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção.

Dose de manutenção

Dependendo da resposta ao Zebinix, a dose pode ser aumentada em incrementos de 10 mg por kg de peso corporal, em intervalos de uma ou duas semanas, até ao máximo de 30 mg por kg de peso corporal. A dose máxima é 1200 mg uma vez por dia.

Crianças com peso ≥ 60 kg

Crianças com peso igual ou superior a 60 kg devem ser tratados com dose igual à dos adultos.

Para crianças poderá ser mais adequada outra forma farmacêutica, como a suspensão oral. Informe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Modo e via de administração

Zebinix é para uso oral.

Engolir o comprimido com um copo de água.

Os comprimidos de Zebinix podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir comprimidos inteiros, pode esmagar o comprimido e adicioná-lo a uma pequena quantidade de água ou de puré de maçã, e tomar imediatamente a dose inteira.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Se tomar mais Zebinix do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Zebinix do que deveria, pode ter um risco aumentado de ter mais convulsões; ou pode sentir que o seu coração tem um batimento cardíaco irregular ou mais rápido. Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital caso sinta algum destes sintomas. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Zebinix

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zebinix

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Zebinix. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Zebinix e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, pálpebras, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica

Os efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentemente** (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- sensação de enjoo ou vômito
- dor de cabeça
- diarreia
- visão dupla ou visão turva
- dificuldade de concentração
- sensação de falta de energia ou cansaço
- tremores
- erupção na pele
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sódio no sangue
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer
- dificuldade na coordenação dos movimentos (ataxia)
- aumento de peso.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- sensação de peso
- alergia
- prisão de ventre
- convulsões
- menor funcionamento da tireoide. Os sintomas incluem redução dos níveis das hormonas tiroideias (observada nas análises ao sangue), intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- problemas de fígado (como por exemplo, o aumento das enzimas do fígado)
- tensão alta ou aumento severo da tensão arterial
- tensão baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sais (incluindo cloreto) no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- desidratação
- alteração dos movimentos oculares, visão embaçada ou vermelhidão nos olhos e dor ocular
- quedas
- queimadura térmica
- falta de memória ou esquecimento
- choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- agitação
- défice de atenção/ hiperatividade
- irritabilidade
- alterações do humor ou alucinações
- dificuldade em falar
- hemorragia (sangramento) nasal
- dor no peito
- formigamento e/ou sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- enxaqueca
- sensação de queimadura
- sensibilidade tátil anormal
- alterações do odor
- zumbidos
- dificuldade na audição
- inchaço nas pernas e braços
- azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- fezes escuras (como carvão)
- gengivas inflamadas e dores de dentes
- suor ou pele seca
- comichão
- alterações na pele (por ex. pele vermelha)
- queda de cabelo
- infeção do trato urinário
- sensação de fraqueza, mal-estar geral ou de arrepios
- perda de peso
- dor muscular, dor nos membros, fraqueza muscular
- alteração metabólica óssea
- aumento de uma proteína relacionada com o metabolismo ósseo
- afrontamento, membros frios
- batimentos cardíacos lentos ou irregulares
- sonolência excessiva
- sedação
- doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- intoxicação medicamentosa
- ansiedade

Os efeitos secundários **desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Redução dos níveis de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de sangramento ou equimose;

- Dor forte nas costas e no estômago (causada por inflamação do pâncreas)
- Redução dos glóbulos brancos, o que facilita a ocorrência de infecções
- Manchas avermelhadas tipo-alvo ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, olhos vermelhos e inchados e podem ser precedidos por febre e/ou sintomas de tipo gripal (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica);
- Inicialmente sintomas de tipo gripal, erupção cutânea no rosto e depois erupção no resto do corpo, temperatura corporal elevada, aumento das enzimas do fígado, alterações no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos também conhecido por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos);
- Reação alérgica grave causando inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou pernas;
- Urticária (erupção cutânea com comichão);
- Letargia, confusão, espasmos musculares ou agravamento significativo das convulsões (possíveis sintomas de baixos níveis de sódio no sangue devido a síndrome tipo de secreção inapropriado de hormona antidiurética).

O uso de Zebinix está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Existem registos de distúrbios ósseos incluindo osteopenia e osteoporose (diminuição da densidade óssea) e fraturas com antiepiléticos estruturalmente relacionados como a carbamazepina e oxcarbazepina. Contacte o seu médico ou farmacêutico se está sob tratamento de longa duração com medicamentos antiepiléticos, se tem histórico de osteoporose ou se está a tomar esteroides.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zebinix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, no frasco ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zebinix

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Zebinix e conteúdo da embalagem

Zebinix 600 mg: comprimidos brancos, oblongos, gravados ‘ESL 600’ numa face e com uma ranhura na outra, com um comprimento de 17,3 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 30 ou 60 comprimidos e em frascos de polietileno de alta densidade com fecho de segurança para crianças em caixas de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zebinix 800 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar ou dar este medicamento à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Zebinix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix
3. Como tomar Zebinix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zebinix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zebinix e para que é utilizado

Zebinix contém a substância ativa acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos e é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Zebinix é usado:

- isoladamente (monoterapia) no tratamento de doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada
- em conjunto com outros medicamentos antiepiléticos (terapêutica adjuvante) no tratamento de doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos têm crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais). Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise que afeta todo o cérebro (generalização secundária).

O seu médico receitou-lhe Zebinix para reduzir o número de crises epiléticas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix

Não tome Zebinix

- se tem alergia ao acetato de eslicarbazepina, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zebinix.

Contacte imediatamente o seu médico:

- se tem erupção na pele, bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, pálpebras, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico:

- se tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Zebinix não é recomendado para doentes com doença renal grave.

- se tem doenças do fígado. Zebinix não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.
- se está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco, ou tem qualquer alteração do ritmo cardíaco.
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro.

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Zebinix, contacte imediatamente o seu médico.

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Zebinix para evitar acidentes, como quedas.

Tome especial cuidado com Zebinix:

Reações adversas cutâneas graves e com risco de vida potencial, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificados no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização.

Se surgir uma erupção grave ou outros sintomas na sua pele (ver secção 4) pare de tomar Zebinix e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Em doentes de etnia chinesa Han ou de etnia Thai, o risco de reações graves da pele, associado com a carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas, pode ser previsto através de um teste ao sangue destes doentes. O seu médico poderá informá-lo no caso de ser necessário fazer um teste ao sangue antes de tomar Zebinix.

Crianças

Zebinix não deve ser administrado a crianças com 6 anos ou menos.

Outros medicamentos e Zebinix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Zebinix ou do Zebinix interferir com o seu efeito.

Informe o seu médico se está a tomar:

- fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas;
- contraceptivos hormonais (como a pílula anticoncecional) porque o Zebinix pode torná-los menos eficazes;
- sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- rosuvastatina, um medicamento usado para baixar os níveis de colesterol;
- varfarina – para tornar o sangue mais fluído;
- antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ;
- não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Zebinix, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Ver a secção ‘Gravidez e aleitamento’ com conselhos sobre contraceção.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado tomar Zebinix se estiver grávida, pois os efeitos de Zebinix na gravidez e no bebé em gestação são desconhecidos.

Se está a planear uma gravidez, fale com o seu médico antes de interromper a contraceção e antes de engravidar. O seu médico pode decidir alterar o seu tratamento.

A informação existente sobre a utilização do acetato de esclícarbazepina em mulheres grávidas é limitada. A investigação revelou um risco aumentado de malformações e de problemas relacionados com o neurodesenvolvimento (desenvolvimento cerebral) em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos, particularmente, quando mais que um antiepilético era tomado ao mesmo tempo.

Se está ou pensa que poderá estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Não deverá parar de tomar o seu medicamento sem antes discutir o assunto com o seu médico. Parar de tomar a medicação sem consultar o seu médico pode causar crises convulsivas, que podem ser perigosas para si e para o bebé em gestação. O seu médico poderá decidir alterar o seu tratamento.

Se é uma mulher em idade fértil e não está a planear engravidar; deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zebinix. Zebinix poderá afetar a forma como os contraceptivos hormonais (como a pílula contraceptiva) atuam, podendo torná-los menos eficazes na prevenção da gravidez.

Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Zebinix e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento. Fale com o seu médico, que irá discutir consigo o tipo de contraceção mais adequado a utilizar enquanto estiver a tomar Zebinix. Se o tratamento com Zebinix for interrompido, deve continuar a utilizar métodos contraceptivos eficazes até ao final do ciclo menstrual em curso.

Se tomar Zebinix durante a gravidez, o seu bebé poderá também ter algum risco de ter problemas hemorrágicos logo após o nascimento. O seu médico poderá prescrever um medicamento para prevenir essa situação.

Não amamente enquanto estiver a tomar Zebinix. Não se sabe se o mesmo passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Zebinix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

Dose para início do tratamento

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

Dose de manutenção

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Zebinix, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Caso esteja a tomar Zebinix em monoterapia, o seu médico poderá considerar que pode beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia.

Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Zebinix. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Zebinix não é recomendado se tem doença renal grave.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Se é idoso e está a tomar Zebinix em monoterapia, a dose de 1600 mg não é adequada para si.

Crianças com mais de 6 anos

Dose para início do tratamento

10 mg por kg de peso corporal, uma vez por dia durante uma ou duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção.

Dose de manutenção

Dependendo da resposta ao Zebinix, a dose pode ser aumentada em incrementos de 10 mg por kg de peso corporal, em intervalos de uma ou duas semanas, até ao máximo de 30 mg por kg de peso corporal. A dose máxima é 1200 mg uma vez por dia.

Crianças com peso ≥ 60 kg

Crianças com peso igual ou superior a 60 kg devem ser tratados com dose igual à dos adultos.

Para crianças poderá ser mais adequada outra forma farmacêutica, como a suspensão oral. Informe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Modo e via de administração

Zebinix é para uso oral.

Engolir o comprimido com um copo de água.

Os comprimidos de Zebinix podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir comprimidos inteiros, pode esmagar o comprimido e adicioná-lo a uma pequena quantidade de água ou de puré de maçã, e tomar imediatamente a dose inteira.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Se tomar mais Zebinix do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Zebinix do que deveria, pode ter um risco aumentado de ter mais convulsões; ou pode sentir que o seu coração tem um batimento cardíaco irregular ou mais rápido. Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital caso sinta algum destes sintomas. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Zebinix

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zebinix

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Zebinix. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Zebinix e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, pálpebras, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica

Os efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentemente** (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- sensação de enjoo ou vômito
- dor de cabeça
- diarreia
- visão dupla ou visão turva
- dificuldade de concentração
- sensação de falta de energia ou cansaço
- tremores
- erupção na pele
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sódio no sangue
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer
- dificuldade na coordenação dos movimentos (ataxia)
- aumento de peso.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- sensação de peso
- alergia
- prisão de ventre
- convulsões
- menor funcionamento da tireoide. Os sintomas incluem redução dos níveis das hormonas tiroideias (observada nas análises ao sangue), intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- problemas de fígado (como por exemplo, o aumento das enzimas do fígado)
- tensão alta ou aumento severo da tensão arterial
- tensão baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sais (incluindo cloreto) no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- desidratação
- alteração dos movimentos oculares, visão embaçada ou vermelhidão nos olhos
- queimadura térmica
- falta de memória ou esquecimento
- choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- agitação
- défice de atenção/ hiperatividade
- irritabilidade
- alterações do humor ou alucinações
- dificuldade em falar
- hemorragia (sangramento) nasal
- dor no peito
- formigamento e/ou sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- enxaqueca
- sensação de queimadura
- sensibilidade tátil anormal
- alterações do odor
- zumbidos
- dificuldade na audição
- inchaço nas pernas e braços
- azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- fezes escuras (como carvão)
- gengivas inflamadas e dores de dentes
- suor ou pele seca
- comichão
- alterações na pele (por ex. pele vermelha)
- queda de cabelo
- infeção do trato urinário
- sensação de fraqueza, mal-estar geral ou de arrepios
- perda de peso
- dor muscular, dor nos membros, fraqueza muscular
- alteração metabólica óssea
- aumento de uma proteína relacionada com o metabolismo ósseo
- afrontamento, membros frios
- batimentos cardíacos lentos ou irregulares
- sonolência excessiva
- sedação;
- doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- intoxicação medicamentosa
- ansiedade

Os efeitos secundários **desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Redução dos níveis de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de sangramento ou equimose;
- Dor forte nas costas e no estômago (causada por inflamação do pâncreas)

- Redução dos glóbulos brancos, o que facilita a ocorrência de infeções
- Manchas avermelhadas tipo-alvo ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, olhos vermelhos e inchados e podem ser precedidos por febre e/ou sintomas de tipo gripal (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica);
- Inicialmente sintomas de tipo gripal, erupção cutânea no rosto e depois erupção no resto do corpo, temperatura corporal elevada, aumento das enzimas do fígado, alterações no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos também conhecido por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos);
- Reação alérgica grave causando inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou pernas;
- Urticária (erupção cutânea com comichão);
- Letargia, confusão, espasmos musculares ou agravamento significativo das convulsões (possíveis sintomas de baixos níveis de sódio no sangue devido a síndrome tipo de secreção inapropriado de hormona antidiurética).

O uso de Zebinix está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Existem registos de distúrbios ósseos incluindo osteopenia e osteoporose (diminuição da densidade óssea) e fraturas com antiepiléticos estruturalmente relacionados como a carbamazepina e oxcarbazepina. Contacte o seu médico ou farmacêutico se está sob tratamento de longa duração com medicamentos antiepiléticos, se tem histórico de osteoporose ou se está a tomar esteroides.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zebinix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, no frasco ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zebinix

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Zebinix e conteúdo da embalagem

Zebinix 800 mg: comprimidos brancos, oblongos, gravados ‘ESL 800’ numa face e com uma ranhura na outra, com um comprimento de 19 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 20, 30, 60 ou 90 comprimidos ou em embalagens múltiplas contendo 180 (2x90) comprimidos, e em frascos de polietileno de alta densidade com fecho de segurança para crianças em caixas de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

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

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

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

Magyarország
BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zebinix 50 mg/ml suspensão oral

Acetato de eslicarbazepina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar ou dar este medicamento à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zebinix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix
3. Como tomar Zebinix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zebinix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zebinix e para que é utilizado

Zebinix contém a substância ativa acetato de eslicarbazepina.

Zebinix pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos e é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Zebinix é usado:

- isoladamente (monoterapia) no tratamento de doentes adultos com epilepsia recentemente diagnosticada
- em conjunto com outros medicamentos antiepiléticos (terapêutica adjuvante) no tratamento de doentes adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos que têm crises que afetam uma parte do cérebro (crises parciais). Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise que afeta todo o cérebro (generalização secundária).

O seu médico receitou-lhe Zebinix para reduzir o número de crises epiléticas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zebinix

Não tome Zebinix

- se tem alergia ao acetato de eslicarbazepina, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zebinix.

Contacte imediatamente o seu médico:

- se tem erupção na pele, bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, pálpebras, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica.
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico:

- se tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Zebinix não é recomendado para doentes com doença renal grave.
- se tem doenças do fígado. Zebinix não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.
- se está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco, ou tem qualquer alteração do ritmo cardíaco.
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro.

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Zebinix, contacte imediatamente o seu médico.

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Zebinix para evitar acidentes, como quedas.

Tome especial cuidado com Zebinix:

Reações adversas cutâneas graves e com risco de vida potencial, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), foram notificados no tratamento com Zebinix na experiência pós-comercialização.

Se surgir uma erupção grave ou outros sintomas na sua pele (ver secção 4) pare de tomar Zebinix e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Em doentes de etnia chinesa Han ou de etnia Thai, o risco de reações graves da pele, associado com a carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas, pode ser previsto através de um teste ao sangue destes doentes. O seu médico poderá informá-lo no caso de ser necessário fazer um teste ao sangue antes de tomar Zebinix.

Crianças

Zebinix não deve ser administrado a crianças com 6 anos ou menos.

Outros medicamentos e Zebinix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Zebinix ou do Zebinix interferir com o seu efeito.

Informe o seu médico se está a tomar:

- fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas;
- contraceptivos hormonais (como a pílula anticoncecional) porque o Zebinix pode torná-los menos eficazes;
- sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose;
- rosuvastatina, um medicamento usado para baixar os níveis de colesterol;
- varfarina – para tornar o sangue mais fluído;
- antidepressivos inibidores da monoaminooxidase (IMAOs);
- não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Zebinix, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Ver a secção ‘Gravidez e aleitamento’ com conselhos sobre contraceção.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado tomar Zebinix se estiver grávida, pois os efeitos de Zebinix na gravidez e no bebé em gestação são desconhecidos.

Se está a planear uma gravidez, fale com o seu médico antes de interromper a contraceção e antes de engravidar. O seu médico pode decidir alterar o seu tratamento.

A informação existente sobre a utilização do acetato de esclcarbazepina em mulheres grávidas é limitada. A investigação revelou um risco aumentado de malformações e de problemas relacionados com o neurodesenvolvimento (desenvolvimento cerebral) em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos, particularmente, quando mais que um antiepilético era tomado ao mesmo tempo.

Se está ou pensa que poderá estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Não deverá parar de tomar o seu medicamento sem antes discutir o assunto com o seu médico. Parar de tomar a medicação sem consultar o seu médico pode causar crises convulsivas, que podem ser perigosas para si e para o bebé em gestação. O seu médico poderá decidir alterar o seu tratamento.

Se é uma mulher em idade fértil e não está a planear engravidar; deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zebinix. Zebinix poderá afetar a forma como os contraceptivos hormonais (como a pilula contraceptiva) atuam, podendo torná-los menos eficazes na prevenção da gravidez. Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Zebinix e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento. Fale com o seu médico, que irá discutir consigo o tipo de contraceção mais adequado a utilizar enquanto estiver a tomar Zebinix. Se o tratamento com Zebinix for interrompido, deve continuar a utilizar métodos contraceptivos eficazes até ao final do ciclo menstrual em curso.

Se tomar Zebinix durante a gravidez, o seu bebé poderá também ter algum risco de ter problemas hemorrágicos logo após o nascimento. O seu médico poderá prescrever um medicamento para prevenir essa situação.

Não amamente enquanto estiver a tomar Zebinix. Não se sabe se o mesmo passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zebinix pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Zebinix contém parahidroxibenzoato de metilo (E218) e sulfitos

Zebinix suspensão oral contém parahidroxibenzoato de metilo (E218) que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas) e sulfitos que podem, raramente, causar reações graves de hipersensibilidade e broncoespasmo.

3. Como tomar Zebinix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

Dose para início do tratamento

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

Dose de manutenção

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Zebinix, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Caso esteja a tomar Zebinix em monoterapia, o seu médico poderá considerar que pode beneficiar de uma dose de 1600 mg, uma vez por dia.

Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Zebinix. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Zebinix não é recomendado se tem doença renal grave.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Se é idoso e está a tomar Zebinix em monoterapia, a dose de 1600 mg não é adequada para si.

Crianças com mais de 6 anos

Dose para início do tratamento

10 mg por kg de peso corporal, uma vez por dia durante uma ou duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção.

Dose de manutenção

Dependendo da resposta ao Zebinix, a dose pode ser aumentada em incrementos de 10 mg por kg de peso corporal, em intervalos de uma ou duas semanas, até ao máximo de 30 mg por kg de peso corporal. A dose máxima é 1200 mg uma vez por dia.

Crianças com peso $\geq$ 60 kg

Crianças com peso igual ou superior a 60 kg devem ser tratados com dose igual à dos adultos.

Para crianças poderá ser mais adequada outra forma farmacêutica, como a suspensão oral. Informe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Modo e via de administração

Zebinix é para uso oral.

A suspensão oral de Zebinix pode ser tomada com ou sem alimentos.

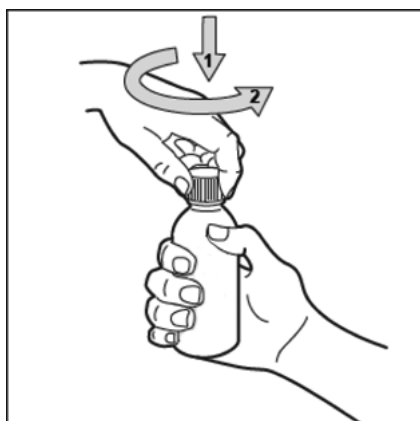
Agite bem antes de utilizar.

Utilize sempre a seringa para uso oral fornecida para tomar o seu medicamento.

Instruções de utilização:

Passo 1. Retire da caixa o frasco, o adaptador do frasco e a seringa para uso oral.

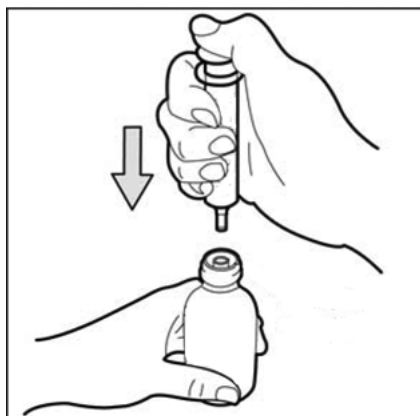
Passo 2. Agite o frasco durante pelo menos 10 segundos e remova a tampa com o fecho resistente à abertura por crianças pressionando-o para baixo e rodando ao mesmo tempo no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (para a esquerda).



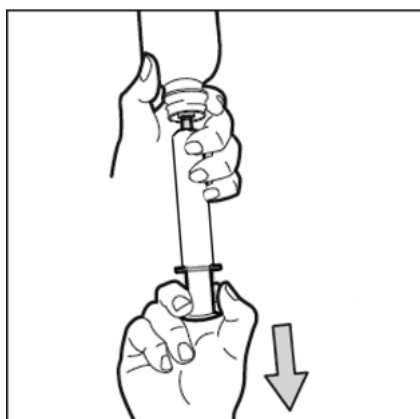
Passo 3. Colocar o adaptador no gargalo do frasco. Pode ser necessário aplicar alguma pressão para o inserir corretamente. Uma vez colocado, o adaptador não deverá ser mais removido do frasco. O frasco pode ser fechado com a respetiva tampa mesmo com o adaptador introduzido.



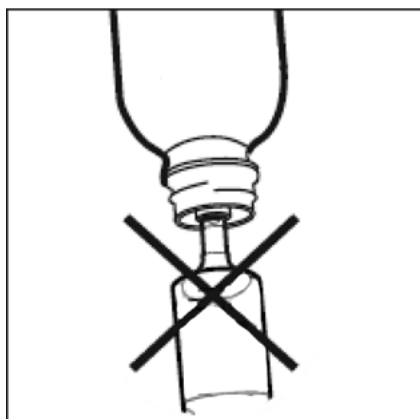
Passo 4. Para facilitar o processo deverá marcar o volume desejado na seringa movendo o êmbolo. Insira a ponta da seringa para uso oral na abertura do adaptador do frasco, mantendo-o na posição vertical. Empurre o êmbolo até ao fim. Isto irá criar pressão no interior do frasco o que irá ajudar no doseamento da suspensão, forçando-a a sair do frasco para a seringa.



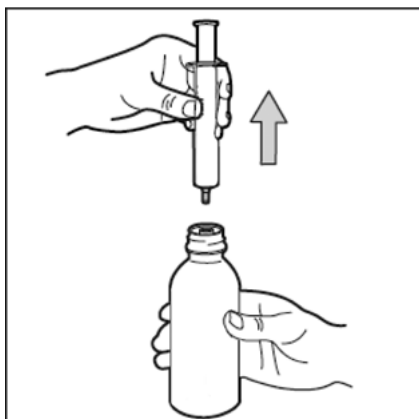
Passo 5. Mantenha a seringa para uso oral introduzida e inverta o frasco. Cuidadosamente desloque o êmbolo da seringa até ao volume desejado.



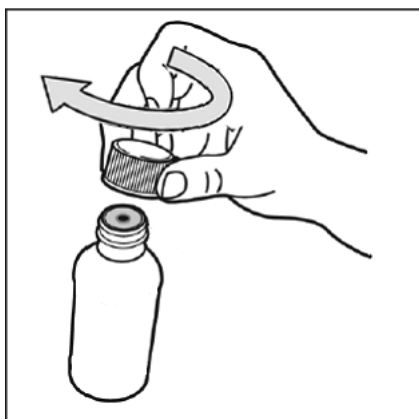
Passo 6. Se vir qualquer bolha de ar na seringa para uso oral pressione o êmbolo para a frente apenas o suficiente para expulsar completamente qualquer bolha de ar grande. Cuidadosamente desloque novamente o êmbolo até à dose prescrita pelo seu médico.



Passo 7. Endireite o frasco, voltando a colocá-lo na posição vertical, e remova a seringa para uso oral. Tenha cuidado, não empurre o êmbolo da seringa para baixo ao removê-la do frasco.



Passo 8. Volte a fechar o frasco com a tampa rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio (para a direita).



Passo 9. Coloque a seringa para uso oral na boca contra o interior da bochecha. Pressione o êmbolo para baixo lentamente de modo a libertar a suspensão de Zebinix no interior da boca.

Passo 10. Limpe a seringa vazia após cada utilização colocando-a num copo com água limpa. Repita este processo de limpeza 3 vezes.

Guarde o frasco e a seringa para uso oral juntos dentro da caixa até à próxima utilização.

Se tomar mais Zebinix do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Zebinix do que deveria, pode ter um risco aumentado de ter mais convulsões; ou pode sentir que o seu coração tem um batimento cardíaco irregular ou mais rápido. Contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital caso sinta algum destes sintomas. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Zebinix

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zebinix

Não pare de tomar a suspensão oral repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Zebinix. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Zebinix e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- bolhas ou descamação da pele e/ou mucosas, erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, pálpebras, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica.

Os efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- sensação de enjoo ou vômito
- dor de cabeça
- diarreia
- visão dupla ou visão turva
- dificuldade de concentração
- sensação de falta de energia ou cansaço
- tremores
- erupção na pele
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sódio no sangue
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer
- dificuldade na coordenação dos movimentos (ataxia)
- aumento de peso.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- sensação de peso
- alergia
- prisão de ventre
- convulsões
- menor funcionamento da tiroide. Os sintomas incluem redução dos níveis das hormonas tiroideias (observada nas análises ao sangue), intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- problemas de fígado (como por exemplo, o aumento das enzimas do fígado)
- tensão alta ou aumento severo da tensão arterial
- tensão baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sais (incluindo cloreto) no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- desidratação
- alteração dos movimentos oculares, visão enevoada ou vermelhidão nos olhos
- quedas
- queimadura térmica
- falta de memória ou esquecimento
- choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- agitação
- défice de atenção/ hiperatividade
- irritabilidade
- alterações do humor ou alucinações
- dificuldade em falar
- hemorragia (sangramento) nasal
- dor no peito
- formigueiro e/ou sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- enxaqueca
- sensação de queimadura
- sensibilidade tátil anormal
- alterações do odor
- zumbidos
- dificuldade na audição
- inchaço nas pernas e braços
- azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca

- fezes escuras (como carvão)
- gengivas inflamadas e dores de dentes
- suor ou pele seca
- comichão
- alterações na pele (por ex. pele vermelha)
- queda de cabelo
- infecção do trato urinário
- sensação de fraqueza, mal-estar geral ou de arrepios
- perda de peso
- dor muscular, dor nos membros, fraqueza muscular
- alteração metabólica óssea
- aumento de uma proteína relacionada com o metabolismo ósseo
- afrontamento, membros frios
- batimentos cardíacos lentos ou irregulares
- sonolência excessiva
- sedação
- doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- intoxicação medicamentosa
- ansiedade

Os efeitos secundários **desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Redução dos níveis de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de sangramento ou equimose;
- Dor forte nas costas e no estômago (causada por inflamação do pâncreas)
- Redução dos glóbulos brancos, o que facilita a ocorrência de infeções
- Manchas avermelhadas tipo-alvo ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, olhos vermelhos e inchados e podem ser precedidos por febre e/ou sintomas de tipo gripal (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica);
- Inicialmente sintomas de tipo gripal, erupção cutânea no rosto e depois erupção no resto do corpo, temperatura corporal elevada, aumento das enzimas do fígado, alterações no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos também conhecido por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos);
- Reação alérgica grave causando inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou pernas;
- Urticária (erupção cutânea com comichão);
- Letargia, confusão, espasmos musculares ou agravamento significativo das convulsões (possíveis sintomas de baixos níveis de sódio no sangue devido a síndrome tipo de secreção inapropriado de hormona antidiurética).

O uso de Zebinix está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Existem registos de distúrbios ósseos incluindo osteopenia e osteoporose (diminuição da densidade óssea) e fraturas com antiepiléticos estruturalmente relacionados como a carbamazepina e oxcarbazepina. Contacte o seu médico ou farmacêutico se está sob tratamento de longa duração com medicamentos antiepiléticos, se tem histórico de osteoporose ou se está a tomar esteroides.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zebinix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, no frasco ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a primeira abertura do frasco, não deve utilizar a suspensão oral após 2 meses.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zebinix

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são: goma xantana (E415), estearato de macrogol 100, parahidroxibenzoato de metilo (E218), sacarina sódica (E954), aroma artificial a Tutti-Frutti (contém maltodextrina, propilenoglicol, aroma natural e artificial e goma arábica (E414)), aroma mascarador (contém propilenoglicol, água e aroma natural e artificial), água purificada.

Qual o aspeto de Zebinix e conteúdo da embalagem

Zebinix 50 mg/ml é uma suspensão oral de cor esbranquiçada a branca.

A suspensão oral é acondicionada em frascos de vidro âmbar com fecho resistente à abertura por crianças de HDPE, contendo 200 ml de suspensão oral, dentro de uma embalagem de cartão. Cada embalagem contém uma seringa de polipropileno graduada de 10 ml, e um adaptador de plástico para o frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 0
(Portugália)

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>