

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, ovale, gravate cu „ESL 200” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu o lungime de 11 mm. Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zebinix este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată;
- terapie adjuvantă la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Zebinix poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul anticonvulsivant existent. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi. La unii pacienți în monoterapie poate fi utilă administrarea unei doze de 1600 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată. Având în vedere datele foarte limitate privind monoterapia cu 1600 mg la vârstnici, această doză nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- $Cl_{CR} 30-60$ ml/min: doza inițială de 200 mg (sau 5 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată pe zi sau 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani). Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.

- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg/kg corp și zi, o dată pe zi. Doza trebuie crescută de una sau de două ori pe săptămână cu 10 mg/kg corp și zi până la 30 mg/kg corp și zi, în funcție de reacția individuală. Doza maximă este de 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Copii cu greutatea corporală ≥ 60 kg

La copiii cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie administrată aceeași doză ca la adulți.

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Zebinix se poate lua cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu reușesc să înghită comprimatele întregi, comprimatele pot fi sfărâmate și amestecate cu apă sau cu alimente moi, de exemplu piure de mere, imediat înainte de utilizare și administrate pe cale orală.

Schimbarea la o altă formă farmaceutică

Pe baza datelor comparative privind biodisponibilitatea formelor farmaceutice de comprimat și suspensie, pacienții pot fi trecuți de la o formă farmaceutică la alta.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideatie suicidară

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate placebo controlate privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

Tulburări ale sistemului nervos

Acetatul de eslicarbazepină a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețea și somnolența, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Alte atenționări și precauții

Dacă tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Reacții cutanate

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,2% din populația totală tratată cu Zebinix în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți epileptici. Au fost raportate cazuri de urticarie și angioedem la pacienții tratați cu Zebinix. În contextul hipersensibilității sau al unei reacții anafilactice asociate cu edemul laringian, angioedemul poate fi letal. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament alternativ.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), care pot pune viața în pericol sau letale. În momentul eliberării prescripției, pacienții trebuie informați cu privire la eventualele semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ (după caz). Dacă pacienții au dezvoltat asemenea reacții, tratamentul cu Zebinix nu mai trebuie reluat la acești pacienți la nicio dată ulterioară.

Prezența alelei HLA-B* 1502 - la persoane de origine thailandeză, chineză Han și la alte populații asiatice

Prezența HLA-B* 1502 la persoane de origine thailandeză și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. Structura chimică a acetatului de eslicarbazepină este similară celei a carbamazepinei și este posibil ca pacienții HLA-B* 1502 pozitivi să prezinte și un risc de SSJ după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină. Prevalența purtătorilor HLA-B* 1502 este de aproximativ 10% din populațiile de origine thailandeză și chineză Han. Ori de câte ori este posibil acest lucru, subiecții de origine thailandeză și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu substanțe active înrudite chimic cu aceasta. Dacă pacienții de aceste origini etnice sunt testați pozitiv pentru prezența alelei HLA-B* 1502, administrarea acetatului de eslicarbazepină poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Din cauza prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu aproximativ 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică a populației cu risc pentru detectarea prezenței HLA-B* 1502.

Prezența alelei HLA-A*3101- la populațiile de origine europeană și japoneză

Există unele date care sugerează că alela HLA-A*3101 este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cutanate medicamentoase induse de carbamazepină, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată tranzitorie de cauză medicamentoasă cu eozinofilie (*Drug rash with eosinophilia (DRESS)*) sau pustuloză exantematoasă generalizată acută mai puțin severă (AGEP) și erupție maculopapulară la populațiile de origine europeană și japoneză. Frecvența alelei HLA-A*3101 variază larg între populațiile etnice. Alela HLA-A*3101 are o prevalență de 2-5% la populațiile de origine europeană și de aproximativ 10% la populația de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A*3101 poate crește riscul de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină (majoritatea fiind mai puțin severe) de la 5% în populația generală la 26,0% la subiecții de origine europeană, în timp ce absența acesteia poate scădea riscul de la 5,0% la 3,8%.

Există date insuficiente care să sprijine recomandarea de a detecta prezența HLA-A*3101 înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta.

Dacă pacienții de origine europeană sau japoneză sunt cunoscuți a fi pozitivi pentru alela HLA-A*3101, administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

Hiponatremia

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la 1,5% din pacienții tratați cu Zebinix. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină, carbamazepina), trebuie determinată natremia înaintea și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt.

Intervalul PR

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu valori scăzute de tiroxină, anomalii cardiace) sau care utilizează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Insuficiență renală

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Insuficiență hepatică

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, acetatul de eslicarbazepină trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4 (de exemplu Simvastatin). Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu acetat de eslicarbazepină. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Zebinix sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Zebinix se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Zebinix. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19 (de exemplu Fenitoina).

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de acetat de eslicarbazepină, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie, coordonare anormală și amețală. Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fentoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării, precum și o creștere medie de 31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuroconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Oxcarbazepină

Administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în asociere cu oxcarbazepină nu este recomandată deoarece acest lucru poate provoca o supraexpunere la metaboliții activi.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Zebinix și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Rosuvastatina

A existat o scădere medie de 36-39% în cazul expunerii sistemice la subiecții sănătoși, când a fost administrată concomitent cu acetat de eslicarbazepină 1200 mg o dată pe zi. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut, dar ar putea fi determinat de interferența cu activitatea de transportor a rosuvastatinei în monoterapie sau în asociere, cu inducerea metabolizării acesteia. Deoarece relația dintre expunerea la medicament și activitatea medicamentului nu este clară, se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament (de exemplu, valorile colesterolului).

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepresivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tuturor femeilor care sunt în perioada fertilă și cărora li se administrează tratament antiepileptic, și în special femeilor care intenționează să rămână gravide și femeilor gravide, trebuie să li se acorde consiliere medicală de către specialiști în ce privește riscul potențial pentru făt, cauzat atât de crizele convulsive, cât și de tratamentul antiepileptic. Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamentul antiepileptic (MAE) trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave atât asupra femeii, cât și asupra fătului.

Ori de câte ori este posibil, pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii este de preferat monoterapia deoarece tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale comparativ cu monoterapia, în funcție de MAE administrate în asociere.

S-au observat tulburări de dezvoltare neurologică la copiii mamelor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic. Nu sunt disponibile date pentru acetatul de eslicarbazepină privind acest risc.

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se acorde consiliere cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie utilizată cel puțin o metodă de contracepție eficientă (cum este dispozitivul intrauterin), sau două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă tip barieră. În fiecare caz, contextul individual trebuie evaluat, implicând pacienta în discuție la alegerea metodei contraceptive.

Riscul legat de acetatul de eslicarbazepină

Există date limitate privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitatea la pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul la om (inclusiv în ce privește principalele malformații congenitale, tulburări de dezvoltare neurologică).

Acetatul de eslicarbazepină nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscul, în urma unei examinări atente a unor opțiuni de tratament alternative adecvate.

Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Zebinix trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficiente, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înainte nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înainte și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acetatului de eslicarbazepină asupra fertilității la om. Studiile la animale au demonstrat afectarea fertilității după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zebinix are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețea, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu

desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor (terapie adjuvantă și monoterapie), la 2434 pacienți cu crize convulsive cu debut parțial s-a administrat acetat de eslicarbazepină (1983 pacienți adulți și 451 pacienți copii și adolescenți) și 51% dintre aceștia au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

Riscurile asociate cu administrarea Zebinix sunt în principal reacții adverse dependente de doză, specifice clasei de medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse, raportate în cadrul studiilor clinice cu terapie adjuvantă placebo controlate la pacienți adulți cu epilepsie și în cadrul unui studiu cu monoterapie cu control activ, care a comparat acetatul de eslicarbazepină și carbamazepina cu eliberare controlată, au fost amețeli, somnolență, cefalee și greață. Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate la mai puțin de 3% din subiecți, în oricare dintre grupurile de tratament.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate, sub formă de tabel, reacțiile adverse asociate cu acetatul de eslicarbazepină, rezultate în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului și asociate cu tratamentul cu Zebinix, în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie, apetit alimentar scăzut	Dezechilibru electrolitic, deshidratare, hipocloremie	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH) însoțit de semne și simptome de letargie, greață, amețeală, scădere a osmolalității serice (în sânge), vărsături, cefalee, stare confuzională sau alte semne și simptome neurologice.
Tulburări psihice		Insomnie	Tulburare psihotică, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, somnolență	Cefalee, tulburări ale atenției, tremor, ataxie, tulburări de echilibru	Coordonare anormală, tulburări de memorie, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, sindrom cerebelos, convulsie, neuropatie periferică, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, senzație de arsură, parestezie, migrene	
Tulburări oculare		Diplopie, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială tranzitorie, extremități reci	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, gingivită, melenă, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni cutanate, prurit, dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), angioedem, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, modificări în metabolismul osos, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Infecție a tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers, astenie	Stare generală de rău, frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice		Creștere ponderală	Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutatei corporale, creșterea tensiunii arteriale, scăderea natremiei, scăderea cloremiei, creșterea valorilor osteocalcinei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, enzime hepatice crescute	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, arsuri termice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări oculare și ale sistemului nervos

La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor placebo controlate s-au observat următoarele reacții adverse: diplopie (11,4% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,4% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), coordonare anormală (6,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,7% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină) și amețală (30,0% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 11,5% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), vezi pct. 4.5.

Intervalul PR

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie).

Reacții adverse legate de clasa de medicamente

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile placebo controlate din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină.

S-au raportat cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții la care se administrează tratament de lungă durată cu medicamentele pentru epilepsie cu structură corelată carbamazepină și oxicarbazepină. Nu s-a identificat mecanismul prin care este afectat metabolismul osos.

Copii și adolescenți

În studiile placebo controlate care au implicat pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu crize convulsive parțiale la debut (238 pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 189 la care s-a administrat placebo), 35,7% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvente în grupul tratat cu acetat de eslicarbazepină au fost diplopie (5,0%), somnolență (8,0%) și vărsături (4,6%).

Profilul reacțiilor adverse ale acetatului de eslicarbazepină este în general similar la toate grupele de vârstă. În grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente, observate la mai mult de doi pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină, au fost diplopie (9,5%), somnolență (7,4%), amețeli (6,3%), convulsii (6,3%) și greață (3,2%); în grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani, reacțiile adverse au fost somnolență (7,4%), vărsături (4,2%), diplopie (3,2%) și oboseală (3,2%). Siguranța Zebinix la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu a fost încă stabilită.

Profilul de siguranță al acetatului de eslicarbazepină a fost în general similar între pacienții adulți și copii și adolescenți, cu excepția agitației (frecvență, 1,3%) și durerii abdominale (frecvență, 2,1%), care au fost mai frecvente la copii comparativ cu adulții. Amețelile, somnolența, vertijul, astenia, tulburările de mers, tremorul, ataxia, tulburările de echilibru, vederea încețoșată, diareea, erupțiile cutanate tranzitorii și hiponatriemia au fost mai puțin frecvente la copii comparativ cu adulții. Dermatita alergică (mai puțin frecvență, 0,8%) a fost raportată numai la copii și adolescenți.

Datele privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți rezultate din extensii în regim deschis ale studiului de fază III au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului, fără constatări noi care să constituie motive de îngrijorare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele observate în urma unui supradozaj cu acetat de eslicarbazepină sunt asociate, în principal, cu simptome la nivelul sistemului nervos central (de exemplu convulsii de orice fel, status epilepticus) și tulburări cardiace (de exemplu aritmie cardiacă). Nu se cunoaște niciun antidot specific. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, blocând revenirea lor la starea activată și împiedicând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate clinică

Pacienți adulți

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă a fost demonstrată în patru studii de fază III dublu-orb placebo controlate la 1703 de pacienți adulți repartizați randomizat, cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg (numai în cadrul studiilor -301 și -302), 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu $\geq 50\%$ (dintre cei 1581 subiecți analizați) a frecvenței convulsiilor pe durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19,3% pentru placebo, 20,8% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 30,5% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 35,3% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în monoterapie a fost demonstrată în cadrul unui studiu în dublu-orb, controlat activ (cu carbamazepină cu eliberare controlată), care a inclus 815 pacienți adulți repartizați randomizat, nou-diagnosticați cu crize convulsive cu debut parțial. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg administrate o dată pe zi. Dozele comparatorului activ, carbamazepina cu eliberare controlată, au fost de 200 mg, 400 mg și 600 mg, de două ori pe zi. Toți subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra doza minimă și, numai în cazul în care a apărut o convulsie, doza a fost crescută ulterior până la următorul nivel de

dozaj. Dintre cei 815 pacienți randomizați, la 401 pacienți s-a administrat acetat de eslicarbazepină o dată pe zi [271 pacienți (67,6%) au rămas la o doză de 800 mg, 70 pacienți (17,5%) au rămas la o doză de 1200 mg iar 60 pacienți (15,0%) au primit tratament cu 1600 mg]. În cadrul analizei principale privind eficacitatea, în care pacienții care au renunțat la tratament erau considerați ca fiind fără răspuns terapeutic, 71,1% dintre subiecți au fost clasificați ca fiind fără convulsii în grupul cu acetat de eslicarbazepină și 75,6% în grupul cu carbamazepină cu eliberare controlată, în timpul perioadei de evaluare de 26 săptămâni (diferența medie privind riscul -4,28%, interval de încredere 95%: [-10,30; 1,74]. Efectul terapeutic observat în perioada de evaluare cu durata de 26 săptămâni a fost menținut timp de peste 1 an de tratament, 64,7% dintre subiecții cu acetat de eslicarbazepină și 70,3% dintre subiecții cu carbamazepină cu eliberare controlată fiind clasificați ca fiind fără convulsii (diferența medie privind riscul -5,46%, interval de încredere 95%: [-11,88; 0,97].]. În cazul analizei apariției convulsiilor, analiză bazată pe analiza timpului până la momentul crizei (analiza de tip Kaplan-Meier și regresie Cox), estimarea de tip Kaplan-Meier la sfârșitul perioadei de evaluare a fost de 0,06 cu carbamazepină și 0,12 cu acetat de eslicarbazepină; iar până la sfârșitul 1 an cu risc adițional ridicat cu 0,11 cu carbamazepină și 0,19 cu acetat de eslicarbazepină ($p=0.0002$). După 1 an, probabilitatea ca subiecții să se retragă din studiu ca urmare a reacțiilor adverse sau a lipsei de eficacitate a fost de 0,26 pentru acetatul de eslicarbazepină și de 0,21 pentru carbamazepina cu eliberare controlată.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în ceea ce privește conversia la monoterapie a fost evaluată în cadrul a două studii în dublu-orb, randomizate, controlate, la care au participat 365 pacienți adulți cu crize convulsive parțiale la debut. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze zilnice de 1200 mg și de 1600 mg. Frecvențele în ceea ce privește absența convulsiilor pe întreaga perioadă de monoterapie cu durata de 10 săptămâni au fost de 7,6% (1600 mg) și de 8,3% (1200 mg) într-unul din studii și, respectiv, de 10% (1600 mg) și 7,4% (1200 mg) în celălalt studiu.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă la pacienții vârstnici cu crize convulsive parțiale au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat fără lot control, cu durata de 26 de săptămâni, la 72 pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Datele arată că incidența reacțiilor adverse la această grupă de pacienți (65,3%) este similară celei observate la populația generală, în cadrul studiilor dublu-orb privind epilepsia (66,8%). Cele mai frecvente reacții adverse individuale au fost amețelă (12,5% dintre subiecți), somnolență (9,7%), oboseală, convulsii și hiponatriemie (8,3% fiecare), rinofaringită (6,9%) și infecții ale tractului respirator superior (5,6%). În total, 50 dintre cei 72 subiecți care au început tratamentul au completat perioada de tratament de 26 săptămâni, corespunzând unei rate de retenție de 69,4% (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la vârstnici). Există date limitate privind monoterapia disponibilă la pacienții vârstnici. Numai la un număr mic de subiecți ($N=27$) cu vârsta peste 65 ani s-a administrat acetat de eslicarbazepină în cadrul studiului cu monoterapie.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină ca tratament adjuvant pentru crizele convulsive parțiale la debut la copii au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani ($N=123$) și în cadrul unui studiu de fază III la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani ($N=304$). Ambele studii au fost în regim dublu-orb și placebo controlate, cu o durată de întreținere de 8 săptămâni (studiul 208) și, respectiv, de 12 săptămâni (studiul 305). Studiul 208 a inclus 2 extensii suplimentare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II și 2 ani în partea III), iar studiul 305 a inclus 4 perioade de extensie ulterioare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II, III și IV și 2 ani în partea V). Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 20 și 30 mg/kg și zi, până la un maximum de 1200 mg/zi. Doza țintă a fost de 30 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 208 și de 20 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 305. Dozele au putut fi ajustate în funcție de tolerabilitate și de răspunsul la tratament.

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază II, obiectivul secundar a fost evaluarea eficacității. Scăderea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește frecvența standardizată a convulsiilor de la momentul inițial până în perioada de tratament de întreținere a fost semnificativ ($p<0,001$) mai mare în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-34,8%) comparativ cu placebo (-13,8%). Patruzeci

și doi de pacienți (50,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 10 pacienți (25,0%) în grupul cu placebo au prezentat un răspuns (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce reprezintă o diferență semnificativă ($p=0,009$).

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază III, scăderea mediei celor mai mici pătrate legată de frecvența convulsiilor în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-18,1% față de valoarea inițială) a fost diferită față de placebo (-8,6% față de valoarea inițială), dar nu a fost semnificativă statistic ($p=0,2490$). Patruzeci și unu de pacienți (30,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 40 pacienți (31,0%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce a determinat o diferență nesemnificativă ($p=0,9017$). Analizele de subgrup *post-hoc* pentru studiul de fază III au fost efectuate prin stratificare în funcție de vârstă și peste vârstă de 6 ani și în funcție de doză. La copiii cu vârstă peste 6 ani, 36 pacienți (35,0%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 29 pacienți (30,2%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament ($p = 0,4759$), iar scăderea mediei celor mai mici pătrate în cazul frecvenței standardizate a crizelor convulsive a fost mai mare în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu placebo (-24,4% față de -10,5%); cu toate acestea, diferența de 13,9% nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,1040$). În total, 39% dintre pacienții din studiul 305 au utilizat doze crescătoare până la doza maximă posibilă (30 mg/kg și zi). Dintre aceștia, după excluderea pacienților cu vârstă de cel mult 6 ani, 14 (48,3%) și 11 (30,6%) pacienți în grupul cu acetat de eslicarbazepină și, respectiv, cu placebo, au răspuns la tratament ($p = 0,1514$). Cu toate că robustețea acestor analize de subgrup *post-hoc* este limitată, datele sugerează o creștere, dependentă de vârstă și de doză, a magnitudinii efectului.

În extensia ulterioară cu durată de 1 an, în regim deschis (partea II) a studiului de fază III (populație ITT nr. = 225), rata de răspuns terapeutic totală a fost de 46,7% (cu o creștere constantă de la 44,9% (în săptămânile 1-4) la 57,5% (în săptămânile > 40)). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 6,1 (scăzând de la 7,0 (în săptămânile 1-4) la 4,0 (în săptămânile > 40)), având drept rezultat o modificare relativă mediană de -46,7% comparativ cu perioada inițială). Modificarea relativă mediană a fost mai mare în grupul placebo anterior (-51,4%) decât în grupul ESL anterior (-40,4%). Proporția pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) comparativ cu perioada inițială a fost de 14,2%.

În cele 3 extensii deschise ulterioare (populație ITT nr. = 148), rata de răspuns terapeutic globală a fost de 26,6% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială (mai precis, ultimele 4 săptămâni din partea II). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 2,4 (având drept rezultat o modificare relativă mediană de -22,9% comparativ cu părțile III-V inițiale). În partea I, scăderea relativă mediană totală a fost mai mare la pacienții tratați cu ESL (-25,8%) decât la pacienții tratați cu placebo (-16,4%). Proporția globală a pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) a fost de 25,7% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială.

Din cei 183 pacienți care au participat la întreaga durată a părților I și II ale studiului, 152 pacienți au fost înrolați în partea III. Dintre aceștia, 65 pacienți fuseseră tratați cu ESL și 87 pacienți fuseseră tratați cu placebo în timpul perioadei în dublu-orb a studiului. 14 pacienți (9,2%) au încheiat tratamentul deschis cu ESL, pe toată durata părții V. Cel mai frecvent motiv de retragere în timpul oricărei părți a studiului a fost constituit de cererea sponsorului (30 pacienți în partea III [19,7% din pacienții care au intrat în partea III], 9 în partea IV [9,6% din pacienții care au intrat în partea IV] și 43 în partea V [64,2% din pacienții care au intrat în partea V]).

Având în vedere limitările datelor provenite din studii deschise, necontrolate, răspunsul pe termen lung la acetatul de eslicarbazepină în decursul părților deschise ale studiului a fost în general menținut.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zebinix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul epilepsiei cu crize convulsive cu debut parțial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. $C_{\max}$ al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei ($t_{\max}$). Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Eslicarbazepina are aceeași biodisponibilitate (ASC și $C_{\max}$) atunci când este administrată pe cale orală, sub formă de comprimat sfărâmat amestecat cu piure de mere și administrat cu apă, ca și un comprimat întreg.

Distribuție

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidei. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidei nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Metabolizare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

Eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și prezintă proprietăți inhibitorii în ceea ce privește CYP2C19 (conform celor prezentate la pct. 4.5).

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o inducere ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Eliminare

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Zebinix, ajustarea dozei este recomandată la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, administrarea acetatului de eslicarbazepină nu este recomandată. La această vârstă, activitatea intrinsecă a procesului de eliminare nu a atins încă maturarea.

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

Copii și adolescenți

Similar adulților, administrarea acetatului de eslicarbazepină la copii a demonstrat faptul că acesta este transformat extensiv în eslicarbazepină. Concentrațiile plasmatice de acetat de eslicarbazepină rămân de obicei sub limita de cuantificare în urma administrării pe cale orală. C_{max} a eslicarbazepinei este obținută la 2 până la 3 ore după administrarea dozei (t_{max}). S-a demonstrat faptul că greutatea corporală prezintă un efect asupra volumului de distribuție și clearance-ului. În plus, nu se poate exclude un rol al vârstei, independent de greutatea corporală, legat de clearance-ul acetatului de eslicarbazepină, în special la grupul cu vârsta cea mai mică (2-6 ani).

Copii cu vârsta de cel mult 6 ani

Farmacocinetica populațională demonstrează că la subgrupul de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, sunt necesare doze de 27,5 mg/kg și zi și de 40 mg/kg și zi pentru a se obține expuneri echivalente dozelor terapeutice de 20 mg/kg și zi și 30 mg/kg și zi la copiii cu vârsta peste 6 ani.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Farmacocinetica populațională arată că o expunere comparabilă la eslicarbazepină este observată la doze cuprinse între 20 și 30 mg/kg și zi la copii cu vârsta peste 6 ani și la adulți cu 800 mg și, respectiv, cu 1200 mg de acetat de eslicarbazepină administrat o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbarea nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studii la animale tinere

În cadrul studiilor cu doze repetate administrate la câini tineri, profilul de toxicitate a fost comparabil celui observat la animale adulte. În cadrul studiului cu durată de 10 luni, scăderi ale conținutului mineral osos, suprafeței osoase și/sau densității minerale osoase la nivelul vertebrelor lombare și/sau femurului au fost observate la femelele cărora li s-au administrat doze mari, la valori ale expunerii inferioare valorilor de expunere clinică la eslicarbazepină la copii.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

S-a observat afectarea fertilității la femelele de șobolan; scăderi ale implantării la nivelul uterului și ale viabilității embrionilor pot indica de asemenea efecte asupra fertilității feminine, totuși nu s-au efectuat numărări ale corpului luteal. Acetatul de eslicarbazepină nu a fost teratogen la șobolan sau la iepure, dar a indus anomalii scheletice la șoarece. Întârzieri ale osificării, scăderi ale greutății fetale, creșterea anomaliilor scheletice și viscerale au fost observate la doze toxice materne în cadrul studiilor de embriotoxicitate la șoarece, șobolan și iepure. O întârziere a dezvoltării sexuale a generației F1 a fost observată în cadrul studiilor peri-/postnatale la șoarece și șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/aluminiu incluse în cutii din carton conținând 20 sau 60 de comprimate.

Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, incluse în cutii din carton conținând 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/021-023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Aprilie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 400 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, circulare, biconvexe, gravate cu „ESL 400” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu un diametru de 11 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zebinix este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată;
- terapie adjuvantă la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Zebinix poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul anticonvulsivant existent. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi. La unii pacienți în monoterapie poate fi utilă administrarea unei doze de 1600 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată. Având în vedere datele foarte limitate privind monoterapia cu 1600 mg la vârstnici, această doză nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- $Cl_{CR} 30-60$ ml/min: doza inițială de 200 mg (sau 5 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată pe zi sau 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată la două zile timp de 2

săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani). Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.

- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg/kg corp și zi, o dată pe zi. Doza trebuie crescută de una sau de două ori pe săptămână cu 10 mg/kg corp și zi până la 30 mg/kg corp și zi, în funcție de reacția individuală. Doza maximă este de 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Copii cu greutatea corporală ≥ 60 kg

La copiii cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie administrată aceeași doză ca la adulți.

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Zebinix se poate lua cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu reușesc să înghită comprimatele întregi, comprimatele pot fi sfărâmate și amestecate cu apă sau cu alimente moi, de exemplu piure de mere, imediat înainte de utilizare și administrate pe cale orală.

Schimbarea la o altă formă farmaceutică

Pe baza datelor comparative privind biodisponibilitatea formelor farmaceutice de comprimat și suspensie, pacienții pot fi trecuți de la o formă farmaceutică la alta.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideatie suicidară

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate placebo controlate privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

Tulburări ale sistemului nervos

Acetatul de eslicarbazepină a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețea și somnolența, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Alte atenționări și precauții

Dacă tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Reacții cutanate

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,2% din populația totală tratată cu Zebinix în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți epileptici. Au fost raportate cazuri de urticarie și angioedem la pacienții tratați cu Zebinix. În contextul hipersensibilității sau al unei reacții anafilactice asociate cu edemul laringian, angioedemul poate fi letal. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament alternativ.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), care pot pune viața în pericol sau letale. În momentul eliberării prescripției, pacienții trebuie informați cu privire la eventualele semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ (după caz). Dacă pacienții au dezvoltat asemenea reacții, tratamentul cu Zebinix nu mai trebuie reluat la acești pacienți la nicio dată ulterioară.

Prezența alelei HLA-B* 1502 - la persoane de origine thailandeză, chineză Han și la alte populații asiatice

Prezența HLA-B* 1502 la persoane de origine thailandeză și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. Structura chimică a acetatului de eslicarbazepină este similară celei a carbamazepinei și este posibil ca pacienții HLA-B* 1502 pozitivi să prezinte și un risc de SSJ după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină. Prevalența purtătorilor HLA-B* 1502 este de aproximativ 10% din populațiile de origine thailandeză și chineză Han. Ori de câte ori este posibil acest lucru, subiecții de origine thailandeză și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu substanțe active înrudite chimic cu aceasta. Dacă pacienții de aceste origini etnice sunt testați pozitiv pentru prezența alelei HLA-B* 1502, administrarea acetatului de eslicarbazepină poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Din cauza prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu aproximativ 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică a populației cu risc pentru detectarea prezenței HLA-B* 1502.

Prezența alelei HLA-A*3101- la populațiile de origine europeană și japoneză

Există unele date care sugerează că alela HLA-A*3101 este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cutanate medicamentoase induse de carbamazepină, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată tranzitorie de cauză medicamentoasă cu eozinofilie (*Drug rash with eosinophilia (DRESS)*) sau pustuloză exantematoasă generalizată acută mai puțin severă (AGEP) și erupție maculopapulară la populațiile de origine europeană și japoneză. Frecvența alelei HLA-A*3101 variază larg între populațiile etnice. Alela HLA-A*3101 are o prevalență de 2-5% la populațiile de origine europeană și de aproximativ 10% la populația de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A*3101 poate crește riscul de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină (majoritatea fiind mai puțin severe) de la 5% în populația generală la 26,0% la subiecții de origine europeană, în timp ce absența acesteia poate scădea riscul de la 5,0% la 3,8%.

Există date insuficiente care să sprijine recomandarea de a detecta prezența HLA-A*3101 înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta. Dacă pacienții de origine europeană sau japoneză sunt cunoscuți a fi pozitivi pentru alela HLA-A*3101, administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

Hiponatremia

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la 1,5% din pacienții tratați cu Zebinix. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină, carbamazepina), trebuie determinată natremia înainte și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt.

Intervalul PR

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu valori scăzute de tiroxină, anomalii cardiace) sau care utilizează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Insuficiență renală

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Insuficiență hepatică

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, acetatul de eslicarbazepină trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4 (de exemplu Simvastatin). Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu acetat de eslicarbazepină. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Zebinix sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Zebinix se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Zebinix. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea

concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19 (de exemplu Fenitoina).

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de acetat de eslicarbazepină, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie, coordonare anormală și amețeală. Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fentoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării, precum și o creștere medie de 31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuroconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Oxcarbazepină

Administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în asociere cu oxcarbazepină nu este recomandată deoarece acest lucru poate provoca o supraexpunere la metaboliții activi.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Zebinix și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Rosuvastatina

A existat o scădere medie de 36-39% în cazul expunerii sistemice la subiecții sănătoși, când a fost administrată concomitent cu acetat de eslicarbazepină 1200 mg o dată pe zi. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut, dar ar putea fi determinat de interferența cu activitatea de transportor a rosuvastatinei în monoterapie sau în asociere, cu inducerea metabolizării acesteia. Deoarece relația dintre expunerea la medicament și activitatea medicamentului nu este clară, se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament (de exemplu, valorile colesterolului).

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepresivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tuturor femeilor care sunt în perioada fertilă și cărora li se administrează tratament antiepileptic, și în special femeilor care intenționează să rămână gravide și femeilor gravide, trebuie să li se acorde consiliere medicală de către specialiști în ce privește riscul potențial pentru făt, cauzat atât de crizele convulsive, cât și de tratamentul antiepileptic. Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamentul antiepileptic (MAE) trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave atât asupra femeii, cât și asupra fătului.

Ori de câte ori este posibil, pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii este de preferat monoterapia deoarece tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale comparativ cu monoterapia, în funcție de MAE administrate în asociere.

S-au observat tulburări de dezvoltare neurologică la copiii mamelor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic. Nu sunt disponibile date pentru acetatul de eslicarbazepină privind acest risc.

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se acorde consiliere cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie utilizată cel puțin o metodă de contracepție eficientă (cum este dispozitivul intrauterin), sau două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă tip barieră. În fiecare caz, contextul individual trebuie evaluat, implicând pacienta în discuție la alegerea metodei contraceptive.

Riscul legat de acetatul de eslicarbazepină

Există date limitate privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitatea la pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul la om (inclusiv în ce privește principalele malformații congenitale, tulburări de dezvoltare neurologică).

Acetatul de eslicarbazepină nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscul, în urma unei examinări atente a unor opțiuni de tratament alternative adecvate.

Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Zebinix trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficiente, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înainte nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înainte și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acetatului de eslicarbazepină asupra fertilității la om. Studiile la animale au demonstrat afectarea fertilității după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zebinix are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețală, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor (terapie adjuvantă și monoterapie), la 2434 pacienți cu crize convulsive cu debut parțial s-a administrat acetat de eslicarbazepină (1983 pacienți adulți și 451 pacienți copii și adolescenți) și 51% dintre aceștia au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

Riscurile asociate cu administrarea Zebinix sunt în principal reacții adverse dependente de doză, specifice clasei de medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse, raportate în cadrul studiilor clinice cu terapie adjuvantă placebo controlate la pacienți adulți cu epilepsie și în cadrul unui studiu cu monoterapie cu control activ, care a comparat acetatul de eslicarbazepină și carbamazepina cu eliberare controlată, au fost amețeli, somnolență, cefalee și greață. Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate la mai puțin de 3% din subiecți, în oricare dintre grupurile de tratament.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate, sub formă de tabel, reacțiile adverse asociate cu acetatul de eslicarbazepină, rezultate în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului și asociate cu tratamentul cu Zebinix, în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie, apetit alimentar scăzut	Dezechilibru electrolitic, deshidratare, hipocloremie	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH) însoțit de semne și simptome de letargie, greață, amețeală, scădere a osmolalității serice (în sânge), vărsături, cefalee, stare confuzională sau alte semne și simptome neurologice.
Tulburări psihice		Insomnie	Tulburare psihotică, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, somnolență	Cefalee, tulburări ale atenției, tremor, ataxie, tulburări de echilibru	Coordonare anormală, tulburări de memorie, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, sindrom cerebelos, convulsie, neuropatie periferică, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, senzație de arsură, parestezie, migrene	
Tulburări oculare		Diplopie, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială tranzitorie, extremități reci	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, gingivită, melenă, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni cutanate, prurit, dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), angioedem, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, modificări în metabolismul osos, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Infecție a tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers, astenie	Stare generală de rău, frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice		Creștere ponderală	Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutatei corporale, creșterea tensiunii arteriale, scăderea natremiei, scăderea cloremiei, creșterea valorilor osteocalcinei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, enzime hepatice crescute	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, arsuri termice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări oculare și ale sistemului nervos

La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor placebo controlate s-au observat următoarele reacții adverse: diplopie (11,4% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,4% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), coordonare anormală (6,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,7% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină) și amețelă (30,0% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 11,5% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), vezi pct. 4.5.

Intervalul PR

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie).

Reacții adverse legate de clasa de medicamente

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile placebo controlate din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină.

S-au raportat cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții la care se administrează tratament de lungă durată cu medicamentele pentru epilepsie cu structură corelată carbamazepină și oxicarbazepină. Nu s-a identificat mecanismul prin care este afectat metabolismul osos.

Copii și adolescenți

În studiile placebo controlate care au implicat pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu crize convulsive parțiale la debut (238 pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 189 la care s-a administrat placebo), 35,7% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvente în grupul tratat cu acetat de eslicarbazepină au fost diplopie (5,0%), somnolență (8,0%) și vărsături (4,6%).

Profilul reacțiilor adverse ale acetatului de eslicarbazepină este în general similar la toate grupele de vârstă. În grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente, observate la mai mult de doi pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină, au fost diplopie (9,5%), somnolență (7,4%), amețeli (6,3%), convulsii (6,3%) și greață (3,2%); în grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani, reacțiile adverse au fost somnolență (7,4%), vărsături (4,2%), diplopie (3,2%) și oboseală (3,2%). Siguranța Zebinix la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu a fost încă stabilită.

Profilul de siguranță al acetatului de eslicarbazepină a fost în general similar între pacienții adulți și copii și adolescenți, cu excepția agitației (frecvență, 1,3%) și durerii abdominale (frecvență, 2,1%), care au fost mai frecvente la copii comparativ cu adulții. Amețelile, somnolența, vertijul, astenia, tulburările de mers, tremorul, ataxia, tulburările de echilibru, vederea încețoșată, diareea, erupțiile cutanate tranzitorii și hiponatriemia au fost mai puțin frecvente la copii comparativ cu adulții. Dermatita alergică (mai puțin frecventă, 0,8%) a fost raportată numai la copii și adolescenți.

Datele privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți rezultate din extensii în regim deschis ale studiului de fază III au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului, fără constatări noi care să constituie motive de îngrijorare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele observate în urma unui supradozaj cu acetat de eslicarbazepină sunt asociate, în principal, cu simptome la nivelul sistemului nervos central (de exemplu convulsii de orice fel, status epilepticus) și tulburări cardiace (de exemplu aritmie cardiacă). Nu se cunoaște niciun antidot specific.

Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, blocând revenirea lor la starea activată și împiedicând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate clinică

Pacienți adulți

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă a fost demonstrată în patru studii de fază III dublu-orb placebo controlate la 1703 de pacienți adulți repartizați randomizat, cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent.

Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg (numai în cadrul studiilor -301 și -302), 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu $\geq 50\%$ (dintre cei 1581 subiecți analizați) a frecvenței convulsiilor pe durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19,3% pentru placebo, 20,8% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 30,5% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 35,3% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în monoterapie a fost demonstrată în cadrul unui studiu în dublu-orb, controlat activ (cu carbamazepină cu eliberare controlată), care a inclus 815 pacienți adulți repartizați randomizat, nou-diagnosticați cu crize convulsive cu debut parțial. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg administrate o dată pe zi. Dozele comparatorului activ, carbamazepina cu eliberare controlată, au fost de 200 mg, 400 mg și 600 mg, de două ori pe zi. Toți subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra dozajul minim și, numai în cazul în care a apărut o convulsie, doza a fost crescută ulterior până la următorul nivel de dozaj. Dintre cei 815 pacienți randomizați, la 401 pacienți s-a administrat acetat de eslicarbazepină o dată pe zi [271 pacienți (67,6%) au rămas la o doză de 800 mg, 70 pacienți (17,5%) au rămas la o doză

de 1200 mg iar 60 pacienți (15,0%) au primit tratament cu 1600 mg]. În cadrul analizei principale privind eficacitatea, în care pacienții care au renunțat la tratament erau considerați ca fiind fără răspuns terapeutic, 71,1% dintre subiecți au fost clasificați ca fiind fără convulsii în grupul cu acetat de eslicarbazepină și 75,6% în grupul cu carbamazepină cu eliberare controlată, în timpul perioadei de evaluare de 26 săptămâni (diferența medie privind riscul -4,28%, interval de încredere 95%: [-10,30; 1,74]. Efectul terapeutic observat în perioada de evaluare cu durata de 26 săptămâni a fost menținut timp de peste 1 an de tratament, 64,7% dintre subiecții cu acetat de eslicarbazepină și 70,3% dintre subiecții cu carbamazepină cu eliberare controlată fiind clasificați ca fiind fără convulsii (diferența medie privind riscul -5,46%, interval de încredere 95%: [-11,88; 0,97].]. În cazul analizei apariției convulsiilor, analiză bazată pe analiza timpului până la momentul crizei (analiza de tip Kaplan-Meier și regresie Cox), estimarea de tip Kaplan-Meier la sfârșitul perioadei de evaluare a fost de 0,06 cu carbamazepină și 0,12 cu acetat de eslicarbazepină; iar până la sfârșitul 1 an cu risc adițional ridicat cu 0,11 cu carbamazepină și 0,19 cu acetat de eslicarbazepină ($p=0.0002$).

După 1 an, probabilitatea ca subiecții să se retragă din studiu ca urmare a reacțiilor adverse sau a lipsei de eficacitate a fost de 0,26 pentru acetatul de eslicarbazepină și de 0,21 pentru carbamazepina cu eliberare controlată.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în ceea ce privește conversia la monoterapie a fost evaluată în cadrul a două studii în dublu-orb, randomizate, controlate, la care au participat 365 pacienți adulți cu crize convulsive parțiale la debut. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze zilnice de 1200 mg și de 1600 mg. Frecvențele în ceea ce privește absența convulsiilor pe întreaga perioadă de monoterapie cu durata de 10 săptămâni au fost de 7,6% (1600 mg) și de 8,3% (1200 mg) într-unul din studii și, respectiv, de 10% (1600 mg) și 7,4% (1200 mg) în celălalt studiu.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă la pacienții vârstnici cu crize convulsive parțiale au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat fără lot control, cu durata de 26 de săptămâni, la 72 pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Datele arată că incidența reacțiilor adverse la această grupă de pacienți (65,3%) este similară celei observate la populația generală, în cadrul studiilor dublu-orb privind epilepsia (66,8%). Cele mai frecvente reacții adverse individuale au fost amețelă (12,5% dintre subiecți), somnolență (9,7%), oboseală, convulsii și hiponatriemie (8,3% fiecare), rinofaringită (6,9%) și infecții ale tractului respirator superior (5,6%). În total, 50 dintre cei 72 subiecți care au început tratamentul au completat perioada de tratament de 26 săptămâni, corespunzând unei rate de retenție de 69,4% (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la vârstnici). Există date limitate privind monoterapia disponibilă la pacienții vârstnici. Numai la un număr mic de subiecți ($N=27$) cu vârsta peste 65 ani s-a administrat acetat de eslicarbazepină în cadrul studiului cu monoterapie.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină ca tratament adjuvant pentru crizele convulsive parțiale la debut la copii au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani ($N=123$) și în cadrul unui studiu de fază III la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani ($N=304$). Ambele studii au fost în regim dublu-orb și placebo controlate, cu o durată de întreținere de 8 săptămâni (studiul 208) și, respectiv, de 12 săptămâni (studiul 305). Studiul 208 a inclus 2 extensii suplimentare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II și 2 ani în partea III), iar studiul 305 a inclus 4 perioade de extensie ulterioare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II, III și IV și 2 ani în partea V). Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 20 și 30 mg/kg și zi, până la un maximum de 1200 mg/zi. Doza țintă a fost de 30 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 208 și de 20 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 305. Dozele au putut fi ajustate în funcție de tolerabilitate și de răspunsul la tratament.

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază II, obiectivul secundar a fost evaluarea eficacității. Scăderea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește frecvența standardizată a convulsiilor de la momentul inițial până în perioada de tratament de întreținere a fost semnificativ ($p<0,001$) mai mare în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-34,8%) comparativ cu placebo (-13,8%). Patruzeci și doi de pacienți (50,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 10 pacienți (25,0%) în

grupul cu placebo au prezentat un răspuns (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce reprezintă o diferență semnificativă ($p=0,009$).

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază III, scăderea mediei celor mai mici pătrate legată de frecvența convulsiilor în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-18,1% față de valoarea inițială) a fost diferită față de placebo (-8,6% față de valoarea inițială), dar nu a fost semnificativă statistic ($p=0,2490$). Patruzeci și unu de pacienți (30,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 40 pacienți (31,0%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce a determinat o diferență nesemnificativă ($p=0,9017$). Analizele de subgrup *post-hoc* pentru studiul de fază III au fost efectuate prin stratificare în funcție de vârstă și peste vârstă de 6 ani și în funcție de doză. La copiii cu vârstă peste 6 ani, 36 pacienți (35,0%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 29 pacienți (30,2%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament ($p = 0,4759$), iar scăderea mediei celor mai mici pătrate în cazul frecvenței standardizate a crizelor convulsive a fost mai mare în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu placebo (-24,4% față de -10,5%); cu toate acestea, diferența de 13,9% nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,1040$). În total, 39% dintre pacienții din studiul 305 au utilizat doze crescătoare până la doza maximă posibilă (30 mg/kg și zi). Dintre aceștia, după excluderea pacienților cu vârstă de cel mult 6 ani, 14 (48,3%) și 11 (30,6%) pacienți în grupul cu acetat de eslicarbazepină și, respectiv, cu placebo, au răspuns la tratament ($p = 0,1514$). Cu toate că robustețea acestor analize de subgrup *post-hoc* este limitată, datele sugerează o creștere, dependentă de vârstă și de doză, a magnitudinii efectului.

În extensia ulterioară cu durată de 1 an, în regim deschis (partea II) a studiului de fază III (populație ITT nr. = 225), rata de răspuns terapeutic totală a fost de 46,7% (cu o creștere constantă de la 44,9% (în săptămânile 1-4) la 57,5% (în săptămânile > 40)). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 6,1 (scăzând de la 7,0 (în săptămânile 1-4) la 4,0 (în săptămânile > 40)), având drept rezultat o modificare relativă mediană de -46,7% comparativ cu perioada inițială). Modificarea relativă mediană a fost mai mare în grupul placebo anterior (-51,4%) decât în grupul ESL anterior (-40,4%). Proporția pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) comparativ cu perioada inițială a fost de 14,2%.

În cele 3 extensii deschise ulterioare (populație ITT nr. = 148), rata de răspuns terapeutic globală a fost de 26,6% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială (mai precis, ultimele 4 săptămâni din partea II). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 2,4 (având drept rezultat o modificare relativă mediană de -22,9% comparativ cu părțile III-V inițiale). În partea I, scăderea relativă mediană totală a fost mai mare la pacienții tratați cu ESL (-25,8%) decât la pacienții tratați cu placebo (-16,4%). Proporția globală a pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) a fost de 25,7% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială.

Din cei 183 pacienți care au participat la întreaga durată a părților I și II ale studiului, 152 pacienți au fost înrolați în partea III. Dintre aceștia, 65 pacienți fuseseră tratați cu ESL și 87 pacienți fuseseră tratați cu placebo în timpul perioadei în dublu-orb a studiului. 14 pacienți (9,2%) au încheiat tratamentul deschis cu ESL, pe toată durata părții V. Cel mai frecvent motiv de retragere în timpul oricărei părți a studiului a fost constituit de cererea sponsorului (30 pacienți în partea III [19,7% din pacienții care au intrat în partea III], 9 în partea IV [9,6% din pacienții care au intrat în partea IV] și 43 în partea V [64,2% din pacienții care au intrat în partea V]).

Având în vedere limitările datelor provenite din studii deschise, necontrolate, răspunsul pe termen lung la acetatul de eslicarbazepină în decursul părților deschise ale studiului a fost în general menținut.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zebinix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul epilepsiei cu crize convulsive cu debut parțial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. C_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei (t_{max}). Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Eslicarbazepina are aceeași biodisponibilitate (ASC și C_{max}) atunci când este administrată pe cale orală, sub formă de comprimat sfărâmat amestecat cu piure de mere și administrat cu apă, ca și un comprimat întreg.

Distribuție

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidei. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidei nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Metabolizare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

Eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și prezintă proprietăți inhibitorii în ceea ce privește CYP2C19 (conform celor prezentate la pct. 4.5).

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o inducere ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Eliminare

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Zebinix, ajustarea dozei este recomandată la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, administrarea acetatului de eslicarbazepină nu este recomandată. La această vârstă, activitatea intrinsecă a procesului de eliminare nu a atins încă maturarea.

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

Copii și adolescenți

Similar adulților, administrarea acetatului de eslicarbazepină la copii a demonstrat faptul că acesta este transformat extensiv în eslicarbazepină. Concentrațiile plasmatice de acetat de eslicarbazepină rămân de obicei sub limita de cuantificare în urma administrării pe cale orală. C_{max} a eslicarbazepinei este obținută la 2 până la 3 ore după administrarea dozei (t_{max}). S-a demonstrat faptul că greutatea corporală prezintă un efect asupra volumului de distribuție și clearance-ului. În plus, nu se poate exclude un rol al vârstei, independent de greutatea corporală, legat de clearance-ul acetatului de eslicarbazepină, în special la grupul cu vârsta cea mai mică (2-6 ani).

Copii cu vârsta de cel mult 6 ani

Farmacocinetica populațională demonstrează că la subgrupul de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, sunt necesare doze de 27,5 mg/kg și zi și de 40 mg/kg și zi pentru a se obține expuneri echivalente dozelor terapeutice de 20 mg/kg și zi și 30 mg/kg și zi la copiii cu vârsta peste 6 ani.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Farmacocinetica populațională arată că o expunere comparabilă la eslicarbazepină este observată la doze cuprinse între 20 și 30 mg/kg și zi la copii cu vârsta peste 6 ani și la adulți cu 800 mg și, respectiv, cu 1200 mg de acetat de eslicarbazepină administrat o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbaria nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studii la animale tinere

În cadrul studiilor cu doze repetate administrate la câini tineri, profilul de toxicitate a fost comparabil celui observat la animale adulte. În cadrul studiului cu durată de 10 luni, scăderi ale conținutului mineral osos, suprafeței osoase și/sau densității minerale osoase la nivelul vertebrelor lombare și/sau femurului au fost observate la femele cărora li s-au administrat doze mari, la valori ale expunerii inferioare valorilor de expunere clinică la eslicarbazepină la copii.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

S-a observat afectarea fertilității la femelele de șobolan; scăderi ale implantării la nivelul uterului și ale viabilității embrionilor pot indica de asemenea efecte asupra fertilității feminine, totuși nu s-au efectuat numărări ale corpului luteal. Acetatul de eslicarbazepină nu a fost teratogen la șobolan sau la iepure, dar a indus anomalii scheletice la șoarece. Întârzieri ale osificării, scăderi ale greutății fetale, creșterea anomaliilor scheletice și viscerale au fost observate la doze toxice materne în cadrul studiilor de embriotoxicitate la șoarece, șobolan și iepure. O întârziere a dezvoltării sexuale a generației F1 a fost observată în cadrul studiilor peri-/postnatale la șoarece și șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu sau PVC/aluminiu incluse în cutii din carton conținând 7, 14 sau 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalia
tel: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Aprilie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 600 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, ovale, gravate cu „ESL 600” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față cu o lungime de 17,3 mm. Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zebinix este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată;
- terapie adjuvantă la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Zebinix poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul anticonvulsivant existent. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi. La unii pacienți în monoterapie poate fi utilă administrarea unei doze de 1600 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată. Având în vedere datele foarte limitate privind monoterapia cu 1600 mg la vârstnici, această doză nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- $Cl_{CR} 30-60$ ml/min: doza inițială de 200 mg (sau 5 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată pe zi sau 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani). Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.

- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg/kg corp și zi, o dată pe zi. Doza trebuie crescută de una sau de două ori pe săptămână cu 10 mg/kg corp și zi până la 30 mg/kg corp și zi, în funcție de reacția individuală. Doza maximă este de 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Copii cu greutatea corporală ≥ 60 kg

La copiii cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie administrată aceeași doză ca la adulți.

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Zebinix se poate lua cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu reușesc să înghită comprimatele întregi, comprimatele pot fi sfărâmate și amestecate cu apă sau cu alimente moi, de exemplu piure de mere, imediat înainte de utilizare și administrate pe cale orală.

Schimbarea la o altă formă farmaceutică

Pe baza datelor comparative privind biodisponibilitatea formelor farmaceutice de comprimat și suspensie, pacienții pot fi trecuți de la o formă farmaceutică la alta.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideatie suicidară

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate placebo controlate privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

Tulburări ale sistemului nervos

Acetatul de eslicarbazepină a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețea și somnolența, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Alte atenționări și precauții

Dacă tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Reacții cutanate

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,2% din populația totală tratată cu Zebinix în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți epileptici. Au fost raportate cazuri de urticarie și angioedem la pacienții tratați cu Zebinix. În contextul hipersensibilității sau al unei reacții anafilactice asociate cu edemul laringian, angioedemul poate fi letal. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament alternativ.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), care pot pune viața în pericol sau letale. În momentul eliberării prescripției, pacienții trebuie informați cu privire la eventualele semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ (după caz). Dacă pacienții au dezvoltat asemenea reacții, tratamentul cu Zebinix nu mai trebuie reluat la acești pacienți la nicio dată ulterioară.

Prezența alelei HLA-B* 1502 - la persoane de origine thailandeză, chineză Han și la alte populații asiatice

Prezența HLA-B* 1502 la persoane de origine thailandeză și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. Structura chimică a acetatului de eslicarbazepină este similară celei a carbamazepinei și este posibil ca pacienții HLA-B* 1502 pozitivi să prezinte și un risc de SSJ după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină. Prevalența purtătorilor HLA-B* 1502 este de aproximativ 10% din populațiile de origine thailandeză și chineză Han. Ori de câte ori este posibil acest lucru, subiecții de origine thailandeză și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu substanțe active înrudite chimic cu aceasta. Dacă pacienții de aceste origini etnice sunt testați pozitiv pentru prezența alelei HLA-B* 1502, administrarea acetatului de eslicarbazepină poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Din cauza prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu aproximativ 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică a populației cu risc pentru detectarea prezenței HLA-B* 1502.

Prezența alelei HLA-A*3101- la populațiile de origine europeană și japoneză

Există unele date care sugerează că alela HLA-A*3101 este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cutanate medicamentoase induse de carbamazepină, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată tranzitorie de cauză medicamentoasă cu eozinofilie (*Drug rash with eosinophilia (DRESS)*) sau pustuloză exantematoasă generalizată acută mai puțin severă (AGEP) și erupție maculopapulară la populațiile de origine europeană și japoneză. Frecvența alelei HLA-A*3101 variază larg între populațiile etnice. Alela HLA-A*3101 are o prevalență de 2-5% la populațiile de origine europeană și de aproximativ 10% la populația de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A*3101 poate crește riscul de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină (majoritatea fiind mai puțin severe) de la 5% în populația generală la 26,0% la subiecții de origine europeană, în timp ce absența acesteia poate scădea riscul de la 5,0% la 3,8%.

Există date insuficiente care să sprijine recomandarea de a detecta prezența HLA-A*3101 înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta.

Dacă pacienții de origine europeană sau japoneză sunt cunoscuți a fi pozitivi pentru alela HLA-A*3101, administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

Hiponatremia

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la 1,5% din pacienții tratați cu Zebinix. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină, carbamazepina), trebuie determinată natremia înainte și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt.

Intervalul PR

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu valori scăzute de tiroxină, anomalii cardiace) sau care utilizează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Insuficiență renală

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Insuficiență hepatică

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, acetatul de eslicarbazepină trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4 (de exemplu Simvastatin). Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu acetat de eslicarbazepină. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Zebinix sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Zebinix se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Zebinix. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19 (de exemplu Fenitoina).

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de acetat de eslicarbazepină, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie, coordonare anormală și amețală. Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fentoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării, precum și o creștere medie de 31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuroconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Oxcarbazepină

Administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în asociere cu oxcarbazepină nu este recomandată deoarece acest lucru poate provoca o supraexpunere la metaboliții activi.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Zebinix și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Rosuvastatina

A existat o scădere medie de 36-39% în cazul expunerii sistemice la subiecții sănătoși, când a fost administrată concomitent cu acetat de eslicarbazepină 1200 mg o dată pe zi. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut, dar ar putea fi determinat de interferența cu activitatea de transportor a rosuvastatinei în monoterapie sau în asociere, cu inducerea metabolizării acesteia. Deoarece relația dintre expunerea la medicament și activitatea medicamentului nu este clară, se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament (de exemplu, valorile colesterolului).

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepresivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tuturor femeilor care sunt în perioada fertilă și cărora li se administrează tratament antiepileptic, și în special femeilor care intenționează să rămână gravide și femeilor gravide, trebuie să li se acorde consiliere medicală de către specialiști în ce privește riscul potențial pentru făt, cauzat atât de crizele convulsive, cât și de tratamentul antiepileptic. Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamentul antiepileptic (MAE) trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave atât asupra femeii, cât și asupra fătului.

Ori de câte ori este posibil, pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii este de preferat monoterapia deoarece tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale comparativ cu monoterapia, în funcție de MAE administrate în asociere.

S-au observat tulburări de dezvoltare neurologică la copiii mamelor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic. Nu sunt disponibile date pentru acetatul de eslicarbazepină privind acest risc.

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se acorde consiliere cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie utilizată cel puțin o metodă de contracepție eficientă (cum este dispozitivul intrauterin), sau două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă tip barieră. În fiecare caz, contextul individual trebuie evaluat, implicând pacienta în discuție la alegerea metodei contraceptive.

Riscul legat de acetatul de eslicarbazepină

Există date limitate privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitatea la pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul la om (inclusiv în ce privește principalele malformații congenitale, tulburări de dezvoltare neurologică).

Acetatul de eslicarbazepină nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscul, în urma unei examinări atente a unor opțiuni de tratament alternative adecvate.

Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Zebinix trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficiente, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Pacientele trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înainte nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înainte și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acetatului de eslicarbazepină asupra fertilității la om. Studiile la animale au demonstrat afectarea fertilității după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zebinix are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețală, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor (terapie adjuvantă și monoterapie), la 2434 pacienți cu crize convulsive cu debut parțial s-a administrat acetat de eslicarbazepină (1983 pacienți adulți și 451 pacienți copii și adolescenți) și 51% dintre aceștia au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

Riscurile asociate cu administrarea Zebinix sunt în principal reacții adverse dependente de doză, specifice clasei de medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse, raportate în cadrul studiilor clinice cu terapie adjuvantă placebo controlate la pacienți adulți cu epilepsie și în cadrul unui studiu cu monoterapie cu control activ, care a comparat acetatul de eslicarbazepină și carbamazepina cu eliberare controlată au fost amețeli, somnolență, cefalee și greață. Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate la mai puțin de 3% din subiecți, în oricare dintre grupurile de tratament.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate, sub formă de tabel, reacțiile adverse asociate cu acetatul de eslicarbazepină, rezultate în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului și asociate cu tratamentul cu Zebinix, în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie, apetit alimentar scăzut	Dezechilibru electrolitic, deshidratare, hipocloremie	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH) însoțit de semne și simptome de letargie, greață, amețeală, scădere a osmolalității serice (în sânge), vărsături, cefalee, stare confuzională sau alte semne și simptome neurologice.
Tulburări psihice		Insomnie	Tulburare psihotică, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, somnolență	Cefalee, tulburări ale atenției, tremor, ataxie, tulburări de echilibru	Coordonare anormală, tulburări de memorie, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, sindrom cerebelos, convulsie, neuropatie periferică, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, senzație de arsură, parestezie, migrene	
Tulburări oculare		Diplopie, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială tranzitorie, extremități reci	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, gingivită, melenă, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni cutanate, prurit, dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), angioedem, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, modificări în metabolismul osos, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Infecție a tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers, astenie	Stare generală de rău, frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice		Creștere ponderală	Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutatei corporale, creșterea tensiunii arteriale, scăderea natremiei, scăderea cloremiei, creșterea valorilor osteocalcinei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, enzime hepatice crescute	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, arsuri termice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări oculare și ale sistemului nervos

La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor placebo controlate s-au observat următoarele reacții adverse: diplopie (11,4% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,4% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), coordonare anormală (6,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,7% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină) și amețelă (30,0% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 11,5% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), vezi pct. 4.5.

Intervalul PR

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie).

Reacții adverse legate de clasa de medicamente

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile placebo controlate din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină.

S-au raportat cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții la care se administrează tratament de lungă durată cu medicamentele pentru epilepsie cu structură corelată carbamazepină și oxcarbazepină. Nu s-a identificat mecanismul prin care este afectat metabolismul osos.

Copii și adolescenți

În studiile placebo controlate care au implicat pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu crize convulsive parțiale la debut (238 pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 189 la care s-a administrat placebo), 35,7% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvente în grupul tratat cu acetat de eslicarbazepină au fost diplopie (5,0%), somnolență (8,0%) și vărsături (4,6%).

Profilul reacțiilor adverse ale acetatului de eslicarbazepină este în general similar la toate grupele de vârstă. În grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente, observate la mai mult de doi pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină, au fost diplopie (9,5%), somnolență (7,4%), amețeli (6,3%), convulsii (6,3%) și greață (3,2%); în grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani, reacțiile adverse au fost somnolență (7,4%), vărsături (4,2%), diplopie (3,2%) și oboseală (3,2%). Siguranța Zebinix la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu a fost încă stabilită.

Profilul de siguranță al acetatului de eslicarbazepină a fost în general similar între pacienții adulți și copii și adolescenți, cu excepția agitației (frecvență, 1,3%) și durerii abdominale (frecvență, 2,1%), care au fost mai frecvente la copii comparativ cu adulții. Amețelile, somnolența, vertijul, astenia, tulburările de mers, tremorul, ataxia, tulburările de echilibru, vederea încețoșată, diareea, erupțiile cutanate tranzitorii și hiponatriemia au fost mai puțin frecvente la copii comparativ cu adulții. Dermatita alergică (mai puțin frecvență, 0,8%) a fost raportată numai la copii și adolescenți.

Datele privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți rezultate din extensii în regim deschis ale studiului de fază III au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului, fără constatări noi care să constituie motive de îngrijorare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele observate în urma unui supradozaj cu acetat de eslicarbazepină sunt asociate, în principal, cu simptome la nivelul sistemului nervos central (de exemplu convulsii de orice fel, status epilepticus) și tulburări cardiace (de exemplu aritmie cardiacă). Nu se cunoaște niciun antidot specific. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, blocând revenirea lor la starea activată și împiedicând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate clinică

Pacienți adulți

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă a fost demonstrată în patru studii de fază III dublu-orb placebo controlate la 1703 de pacienți adulți repartizați randomizat, cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg (numai în cadrul studiilor -301 și -302), 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni. Subiecții care au prezentat o reducere cu $\geq 50\%$ (dintre cei 1581 subiecți analizați) a frecvenței convulsiilor pe durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19,3% pentru placebo, 20,8% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 30,5% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 35,3% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în monoterapie a fost demonstrată în cadrul unui studiu în dublu-orb, controlat activ (cu carbamazepină cu eliberare controlată), care a inclus 815 pacienți adulți repartizați randomizat, nou-diagnosticați cu crize convulsive cu debut parțial. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg administrate o dată pe zi. Dozele comparatorului activ, carbamazepina cu eliberare controlată, au fost de 200 mg, 400 mg și 600 mg, de două ori pe zi. Toți subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra doza minimă și, numai în cazul în care a apărut o convulsie, doza a fost crescută ulterior până la următorul nivel de

dozaj. Dintre cei 815 pacienți randomizați, la 401 pacienți s-a administrat acetat de eslicarbazepină o dată pe zi [271 pacienți (67,6%) au rămas la o doză de 800 mg, 70 pacienți (17,5%) au rămas la o doză de 1200 mg iar 60 pacienți (15,0%) au primit tratament cu 1600 mg]. În cadrul analizei principale privind eficacitatea, în care pacienții care au renunțat la tratament erau considerați ca fiind fără răspuns terapeutic, 71,1% dintre subiecți au fost clasificați ca fiind fără convulsii în grupul cu acetat de eslicarbazepină și 75,6% în grupul cu carbamazepină cu eliberare controlată, în timpul perioadei de evaluare de 26 săptămâni (diferența medie privind riscul -4,28%, interval de încredere 95%: [-10,30; 1,74]. Efectul terapeutic observat în perioada de evaluare cu durata de 26 săptămâni a fost menținut timp de peste 1 an de tratament, 64,7% dintre subiecții cu acetat de eslicarbazepină și 70,3% dintre subiecții cu carbamazepină cu eliberare controlată fiind clasificați ca fiind fără convulsii (diferența medie privind riscul -5,46%, interval de încredere 95%: [-11,88; 0,97].]. În cazul analizei apariției convulsiilor, analiză bazată pe analiza timpului până la momentul crizei (analiza de tip Kaplan-Meier și regresie Cox), estimarea de tip Kaplan-Meier la sfârșitul perioadei de evaluare a fost de 0,06 cu carbamazepină și 0,12 cu acetat de eslicarbazepină; iar până la sfârșitul 1 an cu risc adițional ridicat cu 0,11 cu carbamazepină și 0,19 cu acetat de eslicarbazepină ($p=0.0002$). După 1 an, probabilitatea ca subiecții să se retragă din studiu ca urmare a reacțiilor adverse sau a lipsei de eficacitate a fost de 0,26 pentru acetatul de eslicarbazepină și de 0,21 pentru carbamazepina cu eliberare controlată.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în ceea ce privește conversia la monoterapie a fost evaluată în cadrul a două studii în dublu-orb, randomizate, controlate, la care au participat 365 pacienți adulți cu crize convulsive parțiale la debut. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze zilnice de 1200 mg și de 1600 mg. Frecvențele în ceea ce privește absența convulsiilor pe întreaga perioadă de monoterapie cu durata de 10 săptămâni au fost de 7,6% (1600 mg) și de 8,3% (1200 mg) într-unul din studii și, respectiv, de 10% (1600 mg) și 7,4% (1200 mg) în celălalt studiu.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă la pacienții vârstnici cu crize convulsive parțiale au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat fără lot control, cu durata de 26 de săptămâni, la 72 pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Datele arată că incidența reacțiilor adverse la această grupă de pacienți (65,3%) este similară celei observate la populația generală, în cadrul studiilor dublu-orb privind epilepsia (66,8%). Cele mai frecvente reacții adverse individuale au fost amețelă (12,5% dintre subiecți), somnolență (9,7%), oboseală, convulsii și hiponatriemie (8,3% fiecare), rinofaringită (6,9%) și infecții ale tractului respirator superior (5,6%). În total, 50 dintre cei 72 subiecți care au început tratamentul au completat perioada de tratament de 26 săptămâni, corespunzând unei rate de retenție de 69,4% (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la vârstnici). Există date limitate privind monoterapia disponibilă la pacienții vârstnici. Numai la un număr mic de subiecți ($N=27$) cu vârsta peste 65 ani s-a administrat acetat de eslicarbazepină în cadrul studiului cu monoterapie.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină ca tratament adjuvant pentru crizele convulsive parțiale la debut la copii au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani ($N=123$) și în cadrul unui studiu de fază III la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani ($N=304$). Ambele studii au fost în regim dublu-orb și placebo controlate, cu o durată de întreținere de 8 săptămâni (studiul 208) și, respectiv, de 12 săptămâni (studiul 305). Studiul 208 a inclus 2 extensii suplimentare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II și 2 ani în partea III), iar studiul 305 a inclus 4 perioade de extensie ulterioare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II, III și IV și 2 ani în partea V). Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 20 și 30 mg/kg și zi, până la un maximum de 1200 mg/zi. Doza țintă a fost de 30 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 208 și de 20 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 305. Dozele au putut fi ajustate în funcție de tolerabilitate și de răspunsul la tratament.

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază II, obiectivul secundar a fost evaluarea eficacității. Scăderea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește frecvența standardizată a convulsiilor de la momentul inițial până în perioada de tratament de întreținere a fost semnificativ ($p<0,001$) mai mare în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-34,8%) comparativ cu placebo (-13,8%). Patruzeci

și doi de pacienți (50,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 10 pacienți (25,0%) în grupul cu placebo au prezentat un răspuns (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce reprezintă o diferență semnificativă ($p=0,009$).

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază III, scăderea mediei celor mai mici pătrate legată de frecvența convulsiilor în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-18,1% față de valoarea inițială) a fost diferită față de placebo (-8,6% față de valoarea inițială), dar nu a fost semnificativă statistic ($p=0,2490$). Patruzeci și unu de pacienți (30,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 40 pacienți (31,0%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce a determinat o diferență nesemnificativă ($p=0,9017$). Analizele de subgrup *post-hoc* pentru studiul de fază III au fost efectuate prin stratificare în funcție de vârstă și peste vârstă de 6 ani și în funcție de doză. La copiii cu vârsta peste 6 ani, 36 pacienți (35,0%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 29 pacienți (30,2%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament ($p = 0,4759$), iar scăderea mediei celor mai mici pătrate în cazul frecvenței standardizate a crizelor convulsive a fost mai mare în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu placebo (-24,4% față de -10,5%); cu toate acestea, diferența de 13,9% nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,1040$). În total, 39% dintre pacienții din studiul 305 au utilizat doze crescătoare până la doza maximă posibilă (30 mg/kg și zi). Dintre aceștia, după excluderea pacienților cu vârsta de cel mult 6 ani, 14 (48,3%) și 11 (30,6%) pacienți în grupul cu acetat de eslicarbazepină și, respectiv, cu placebo, au răspuns la tratament ($p = 0,1514$). Cu toate că robustețea acestor analize de subgrup *post-hoc* este limitată, datele sugerează o creștere, dependentă de vârstă și de doză, a magnitudinii efectului.

În extensia ulterioară cu durată de 1 an, în regim deschis (partea II) a studiului de fază III (populație ITT nr. = 225), rata de răspuns terapeutic totală a fost de 46,7% (cu o creștere constantă de la 44,9% (în săptămânile 1-4) la 57,5% (în săptămânile > 40)). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 6,1 (scăzând de la 7,0 (în săptămânile 1-4) la 4,0 (în săptămânile > 40)), având drept rezultat o modificare relativă mediană de -46,7% comparativ cu perioada inițială). Modificarea relativă mediană a fost mai mare în grupul placebo anterior (-51,4%) decât în grupul ESL anterior (-40,4%). Proporția pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) comparativ cu perioada inițială a fost de 14,2%.

În cele 3 extensii deschise ulterioare (populație ITT nr. = 148), rata de răspuns terapeutic globală a fost de 26,6% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială (mai precis, ultimele 4 săptămâni din partea II). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 2,4 (având drept rezultat o modificare relativă mediană de -22,9% comparativ cu părțile III-V inițiale). În partea I, scăderea relativă mediană totală a fost mai mare la pacienții tratați cu ESL (-25,8%) decât la pacienții tratați cu placebo (-16,4%). Proporția globală a pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) a fost de 25,7% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială.

Din cei 183 pacienți care au participat la întreaga durată a părților I și II ale studiului, 152 pacienți au fost înrolați în partea III. Dintre aceștia, 65 pacienți fuseseră tratați cu ESL și 87 pacienți fuseseră tratați cu placebo în timpul perioadei în dublu-orb a studiului. 14 pacienți (9,2%) au încheiat tratamentul deschis cu ESL, pe toată durata părții V. Cel mai frecvent motiv de retragere în timpul oricărei părți a studiului a fost constituit de cererea sponsorului (30 pacienți în partea III [19,7% din pacienții care au intrat în partea III], 9 în partea IV [9,6% din pacienții care au intrat în partea IV] și 43 în partea V [64,2% din pacienții care au intrat în partea V]).

Având în vedere limitările datelor provenite din studii deschise, necontrolate, răspunsul pe termen lung la acetatul de eslicarbazepină în decursul părților deschise ale studiului a fost în general menținut.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zebinix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul epilepsiei cu crize convulsive cu debut parțial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. C_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei (t_{max}). Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Eslicarbazepina are aceeași biodisponibilitate (ASC și C_{max}) atunci când este administrată pe cale orală, sub formă de comprimat sfărâmat amestecat cu piure de mere și administrat cu apă, ca și un comprimat întreg.

Distribuție

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoini și tolbutamidei. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoini și tolbutamidei nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Metabolizare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

Eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și prezintă proprietăți inhibitorii în ceea ce privește CYP2C19 (conform celor prezentate la pct. 4.5).

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o inducere ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Eliminare

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Zebinix, ajustarea dozei este recomandată la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 6 ani cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, administrarea acetatului de eslicarbazepină nu este recomandată. La această vârstă, activitatea intrinsecă a procesului de eliminare nu a atins încă maturarea.

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

Copii și adolescenți

Similar adulților, administrarea acetatului de eslicarbazepină la copii a demonstrat faptul că acesta este transformat extensiv în eslicarbazepină. Concentrațiile plasmatice de acetat de eslicarbazepină rămân de obicei sub limita de cuantificare în urma administrării pe cale orală. C_{max} a eslicarbazepinei este obținută la 2 până la 3 ore după administrarea dozei (t_{max}). S-a demonstrat faptul că greutatea corporală prezintă un efect asupra volumului de distribuție și clearance-ului. În plus, nu se poate exclude un rol al vârstei, independent de greutatea corporală, legat de clearance-ul acetatului de eslicarbazepină, în special la grupul cu vârsta cea mai mică (2-6 ani).

Copii cu vârsta de cel mult 6 ani

Farmacocinetica populațională demonstrează că la subgrupul de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, sunt necesare doze de 27,5 mg/kg și zi și de 40 mg/kg și zi pentru a se obține expuneri echivalente dozelor terapeutice de 20 mg/kg și zi și 30 mg/kg și zi la copiii cu vârsta peste 6 ani.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Farmacocinetica populațională arată că o expunere comparabilă la eslicarbazepină este observată la doze cuprinse între 20 și 30 mg/kg și zi la copii cu vârsta peste 6 ani și la adulți cu 800 mg și, respectiv, cu 1200 mg de acetat de eslicarbazepină administrat o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbarea nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studii la animale tinere

În cadrul studiilor cu doze repetate administrate la câini tineri, profilul de toxicitate a fost comparabil celui observat la animale adulte. În cadrul studiului cu durată de 10 luni, scăderi ale conținutului mineral osos, suprafeței osoase și/sau densității minerale osoase la nivelul vertebrelor lombare și/sau femurului au fost observate la femele cărora li s-au administrat doze mari, la valori ale expunerii inferioare valorilor de expunere clinică la eslicarbazepină la copii.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

S-a observat afectarea fertilității la femelele de șobolan; scăderi ale implantării la nivelul uterului și ale viabilității embrionilor pot indica de asemenea efecte asupra fertilității feminine, totuși nu s-au efectuat numărători ale corpului luteal. Acetatul de eslicarbazepină nu a fost teratogen la șobolan sau la iepure, dar a indus anomalii scheletice la șoarece. Întârzieri ale osificării, scăderi ale greutății fetale, creșterea anomaliilor scheletice și viscerale au fost observate la doze toxice materne în cadrul studiilor de embriotoxicitate la șoarece, șobolan și iepure. O întârziere a dezvoltării sexuale a generației F1 a fost observată în cadrul studiilor peri-/postnatale la șoarece și șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu sau PVC/aluminiu incluse în cutii din carton conținând 30 sau 60 de comprimate.

Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, incluse în cutii din carton conținând 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalia
tel: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/007-011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Aprilie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 800 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, ovale, gravate cu 'ESL.,800' pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu o lungime de 19 mm. Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zebinix este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată;
- terapie adjuvantă la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Zebinix poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul anticonvulsivant existent. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi. La unii pacienți în monoterapie poate fi utilă administrarea unei doze de 1600 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată. Având în vedere datele foarte limitate privind monoterapia cu 1600 mg la vârstnici, această doză nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților adulți și copii cu vârsta peste 6 ani cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- $Cl_{CR} 30-60$ ml/min: doza inițială de 200 mg (sau 5 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată pe zi sau 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani). Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.

- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg/kg corp și zi, o dată pe zi. Doza trebuie crescută de una sau de două ori pe săptămână cu 10 mg/kg corp și zi până la 30 mg/kg corp și zi, în funcție de reacția individuală. Doza maximă este de 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Copii cu greutatea corporală ≥ 60 kg

La copiii cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie administrată aceeași doză ca la adulți.

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Zebinix se poate lua cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu reușesc să înghită comprimatele întregi, comprimatele pot fi sfărâmate și amestecate cu apă sau cu alimente moi, de exemplu piure de mere, imediat înainte de utilizare și administrate pe cale orală.

Schimbarea la o altă formă farmaceutică

Pe baza datelor comparative privind biodisponibilitatea formelor farmaceutice de comprimat și suspensie, pacienții pot fi trecuți de la o formă farmaceutică la alta.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate placebo controlate privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

Tulburări ale sistemului nervos

Acetatul de eslicarbazepină a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețea și somnolența, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Alte atenționări și precauții

Dacă tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Reacții cutanate

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,2% din populația totală tratată cu Zebinix în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți epileptici. Au fost raportate cazuri de urticarie și angioedem la pacienții tratați cu Zebinix. În contextul hipersensibilității sau al unei reacții anafilactice asociate cu edemul laringian, angioedemul poate fi letal. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament alternativ.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), care pot pune viața în pericol sau letale. În momentul eliberării prescripției, pacienții trebuie informați cu privire la eventualele semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ (după caz). Dacă pacienții au dezvoltat asemenea reacții, tratamentul cu Zebinix nu mai trebuie reluat la acești pacienți la nicio dată ulterioară.

Prezența alelei HLA-B* 1502 - la persoane de origine thailandeză, chineză Han și la alte populații asiatice

Prezența HLA-B* 1502 la persoane de origine thailandeză și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. Structura chimică a acetatului de eslicarbazepină este similară celei a carbamazepinei și este posibil ca pacienții HLA-B* 1502 pozitivi să prezinte și un risc de SSJ după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină. Prevalența purtătorilor HLA-B* 1502 este de aproximativ 10% din populațiile de origine thailandeză și chineză Han. Ori de câte ori este posibil acest lucru, subiecții de origine thailandeză și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu substanțe active înrudite chimic cu aceasta. Dacă pacienții de aceste origini etnice sunt testați pozitiv pentru prezența alelei HLA-B* 1502, administrarea acetatului de eslicarbazepină poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Din cauza prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu aproximativ 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică a populației cu risc pentru detectarea prezenței HLA-B* 1502.

Prezența alelei HLA-A*3101- la populațiile de origine europeană și japoneză

Există unele date care sugerează că alela HLA-A*3101 este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cutanate medicamentoase induse de carbamazepină, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată tranzitorie de cauză medicamentoasă cu eozinofilie (*Drug rash with eosinophilia (DRESS)*) sau pustuloză exantematoasă generalizată acută mai puțin severă (AGEP) și erupție maculopapulară la populațiile de origine europeană și japoneză. Frecvența alelei HLA-A*3101 variază larg între populațiile etnice. Alela HLA-A*3101 are o prevalență de 2-5% la populațiile de origine europeană și de aproximativ 10% la populația de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A*3101 poate crește riscul de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină (majoritatea fiind mai puțin severe) de la 5% în populația generală la 26,0% la subiecții de origine europeană, în timp ce absența acesteia poate scădea riscul de la 5,0% la 3,8%.

Există date insuficiente care să sprijine recomandarea de a detecta prezența HLA-A*3101 înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta.

Dacă pacienții de origine europeană sau japoneză sunt cunoscuți a fi pozitivi pentru alela HLA-A*3101, administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

Hiponatremia

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la 1,5% din pacienții tratați cu Zebinix. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină, carbamazepina), trebuie determinată natremia înaintea și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt.

Intervalul PR

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu valori scăzute de tiroxină, anomalii cardiace) sau care utilizează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Insuficiență renală

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Insuficiență hepatică

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, acetatul de eslicarbazepină trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4 (de exemplu Simvastatin). Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu acetat de eslicarbazepină. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Zebinix sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Zebinix se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Zebinix. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19 (de exemplu Fenitoina).

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de acetat de eslicarbazepină, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie, coordonare anormală și amețelă. Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fentoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuroconjugării, precum și o creștere medie de 31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuroconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Oxcarbazepină

Administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în asociere cu oxcarbazepină nu este recomandată deoarece acest lucru poate provoca o supraexpunere la metaboliții activi.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Zebinix și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Rosuvastatina

A existat o scădere medie de 36-39% în cazul expunerii sistemice la subiecții sănătoși, când a fost administrată concomitent cu acetat de eslicarbazepină 1200 mg o dată pe zi. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut, dar ar putea fi determinat de interferența cu activitatea de transportor a rosuvastatinei în monoterapie sau în asociere, cu inducerea metabolizării acesteia. Deoarece relația dintre expunerea la medicament și activitatea medicamentului nu este clară, se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament (de exemplu, valorile colesterolului).

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepresivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tuturor femeilor care sunt în perioada fertilă și cărora li se administrează tratament antiepileptic, și în special femeilor care intenționează să rămână gravide și femeilor gravide, trebuie să li se acorde consiliere medicală de către specialiști în ce privește riscul potențial pentru făt, cauzat atât de crizele convulsive, cât și de tratamentul antiepileptic. Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamentul antiepileptic (MAE) trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave atât asupra femeii, cât și asupra fătului.

Ori de câte ori este posibil, pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii este de preferat monoterapia deoarece tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale comparativ cu monoterapia, în funcție de MAE administrate în asociere.

S-au observat tulburări de dezvoltare neurologică la copiii mamelor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic. Nu sunt disponibile date pentru acetatul de eslicarbazepină privind acest risc.

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se acorde consiliere cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie utilizată cel puțin o metodă de contracepție eficientă (cum este dispozitivul intrauterin), sau două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă tip barieră. În fiecare caz, contextul individual trebuie evaluat, implicând pacienta în discuție la alegerea metodei contraceptive.

Riscul legat de acetatul de eslicarbazepină

Există date limitate privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitatea la pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul la om (inclusiv în ce privește principalele malformații congenitale, tulburări de dezvoltare neurologică).

Acetatul de eslicarbazepină nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscul, în urma unei examinări atente a unor opțiuni de tratament alternative adecvate.

Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Zebinix trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficiente, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înainte nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înainte și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acetatului de eslicarbazepină asupra fertilității la om. Studiile la animale au demonstrat afectarea fertilității după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zebinix are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețală, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor (terapie adjuvantă și monoterapie), la 2434 pacienți cu crize convulsive cu debut parțial s-a administrat acetat de eslicarbazepină (1983 pacienți adulți și 451 pacienți copii și adolescenți) și 51% dintre aceștia au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

Riscurile asociate cu administrarea Zebinix sunt în principal reacții adverse dependente de doză, specifice clasei de medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse, raportate în cadrul studiilor clinice cu terapie adjuvantă placebo controlate la pacienți adulți cu epilepsie și în cadrul unui studiu cu monoterapie cu control activ, care a comparat acetatul de eslicarbazepină și carbamazepina cu eliberare controlată au fost amețeli, somnolență, cefalee și greață. Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate la mai puțin de 3% din subiecți, în oricare dintre grupurile de tratament.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate, sub formă de tabel, reacțiile adverse asociate cu acetatul de eslicarbazepină, rezultate în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului și asociate cu tratamentul cu Zebinix, în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie, apetit alimentar scăzut	Dezechilibru electrolitic, deshidratare, hipocloremie	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH) însoțit de semne și simptome de letargie, greață, amețeală, scădere a osmolalității serice (în sânge), vărsături, cefalee, stare confuzională sau alte semne și simptome neurologice.
Tulburări psihice		Insomnie	Tulburare psihotică, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor , anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, somnolență	Cefalee, tulburări ale atenției, tremor, ataxie, tulburări de echilibru	Coordonare anormală, tulburări de memorie, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, sindrom cerebelos, convulsie, neuropatie periferică, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, senzație de arsură, parestezie, migrene	
Tulburări oculare		Diplopie, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială tranzitorie, extremități reci	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, gingivită, melenă, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni cutanate, prurit, dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), angioedem, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, modificări în metabolismul osos, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Infecție a tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers, astenie	Stare generală de rău, frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice		Creștere ponderală	Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutatei corporale, creșterea tensiunii arteriale, scăderea natremiei, scăderea cloremiei, creșterea valorilor osteocalcinei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, enzime hepatice crescute	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, arsuri termice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări oculare și ale sistemului nervos

La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor placebo controlate s-au observat următoarele reacții adverse: diplopie (11,4% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,4% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), coordonare anormală (6,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,7% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină) și amețelă (30,0% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 11,5% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), vezi pct. 4.5.

Intervalul PR

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie).

Reacții adverse legate de clasa de medicamente

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile placebo controlate din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină.

S-au raportat cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții la care se administrează tratament de lungă durată cu medicamentele pentru epilepsie cu structură corelată carbamazepină și oxcarbazepină. Nu s-a identificat mecanismul prin care este afectat metabolismul osos.

Copii și adolescenți

În studiile placebo controlate care au implicat pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu crize convulsive parțiale la debut (238 pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 189 la care s-a administrat placebo), 35,7% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvente în grupul tratat cu acetat de eslicarbazepină au fost diplopie (5,0%), somnolență (8,0%) și vărsături (4,6%).

Profilul reacțiilor adverse ale acetatului de eslicarbazepină este în general similar la toate grupele de vârstă. În grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente, observate la mai mult de doi pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină, au fost diplopie (9,5%), somnolență (7,4%), amețeli (6,3%), convulsii (6,3%) și greață (3,2%); în grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani, reacțiile adverse au fost somnolență (7,4%), vărsături (4,2%), diplopie (3,2%) și oboseală (3,2%). Siguranța Zebinix la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu a fost încă stabilită.

Profilul de siguranță al acetatului de eslicarbazepină a fost în general similar între pacienții adulți și copii și adolescenți, cu excepția agitației (frecvență, 1,3%) și durerii abdominale (frecvență, 2,1%), care au fost mai frecvente la copii comparativ cu adulții. Amețelile, somnolența, vertijul, astenia, tulburările de mers, tremorul, ataxia, tulburările de echilibru, vederea încețoșată, diareea, erupțiile cutanate tranzitorii și hiponatriemia au fost mai puțin frecvente la copii comparativ cu adulții. Dermatita alergică (mai puțin frecvență, 0,8%) a fost raportată numai la copii și adolescenți.

Datele privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți rezultate din extensii în regim deschis ale studiului de fază III au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului, fără constatări noi care să constituie motive de îngrijorare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele observate în urma unui supradozaj cu acetat de eslicarbazepină sunt asociate, în principal, cu simptome la nivelul sistemului nervos central (de exemplu convulsii de orice fel, status epilepticus) și tulburări cardiace (de exemplu aritmie cardiacă). Nu se cunoaște niciun antidot specific. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, blocând revenirea lor la starea activată și împiedicând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate clinică

Pacienți adulți

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă a fost demonstrată în patru studii de fază III dublu-orb placebo controlate la 1703 de pacienți adulți repartizați randomizat, cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg (numai în cadrul studiilor -301 și -302), 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu $\geq 50\%$ (dintre cei 1581 subiecți analizați) a frecvenței convulsiilor pe durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19,3% pentru placebo, 20,8% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 30,5% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 35,3% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în monoterapie a fost demonstrată în cadrul unui studiu în dublu-orb, controlat activ (cu carbamazepină cu eliberare controlată), care a inclus 815 pacienți adulți repartizați randomizat, nou-diagnosticați cu crize convulsive cu debut parțial. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg administrate o dată pe zi. Dozele comparatorului activ, carbamazepina cu eliberare controlată, au fost de 200 mg, 400 mg și 600 mg, de două ori pe zi. Toți subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra doza minimă și, numai în cazul în care a apărut o convulsie, doza a fost crescută ulterior până la următorul nivel de

dozaj. Dintre cei 815 pacienți randomizați, la 401 pacienți s-a administrat acetat de eslicarbazepină o dată pe zi [271 pacienți (67,6%) au rămas la o doză de 800 mg, 70 pacienți (17,5%) au rămas la o doză de 1200 mg iar 60 pacienți (15,0%) au primit tratament cu 1600 mg]. În cadrul analizei principale privind eficacitatea, în care pacienții care au renunțat la tratament erau considerați ca fiind fără răspuns terapeutic, 71,1% dintre subiecți au fost clasificați ca fiind fără convulsii în grupul cu acetat de eslicarbazepină și 75,6% în grupul cu carbamazepină cu eliberare controlată, în timpul perioadei de evaluare de 26 săptămâni (diferența medie privind riscul -4,28%, interval de încredere 95%: [-10,30; 1,74]. Efectul terapeutic observat în perioada de evaluare cu durata de 26 săptămâni a fost menținut timp de peste 1 an de tratament, 64,7% dintre subiecții cu acetat de eslicarbazepină și 70,3% dintre subiecții cu carbamazepină cu eliberare controlată fiind clasificați ca fiind fără convulsii (diferența medie privind riscul -5,46%, interval de încredere 95%: [-11,88; 0,97].]. În cazul analizei apariției convulsiilor, analiză bazată pe analiza timpului până la momentul crizei (analiza de tip Kaplan-Meier și regresie Cox), estimarea de tip Kaplan-Meier la sfârșitul perioadei de evaluare a fost de 0,06 cu carbamazepină și 0,12 cu acetat de eslicarbazepină; iar până la sfârșitul 1 an cu risc adițional ridicat cu 0,11 cu carbamazepină și 0,19 cu acetat de eslicarbazepină ($p=0.0002$). După 1 an, probabilitatea ca subiecții să se retragă din studiu ca urmare a reacțiilor adverse sau a lipsei de eficacitate a fost de 0,26 pentru acetatul de eslicarbazepină și de 0,21 pentru carbamazepina cu eliberare controlată.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în ceea ce privește conversia la monoterapie a fost evaluată în cadrul a două studii în dublu-orb, randomizate, controlate, la care au participat 365 pacienți adulți cu crize convulsive parțiale la debut. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze zilnice de 1200 mg și de 1600 mg. Frecvențele în ceea ce privește absența convulsiilor pe întreaga perioadă de monoterapie cu durata de 10 săptămâni au fost de 7,6% (1600 mg) și de 8,3% (1200 mg) într-unul din studii și, respectiv, de 10% (1600 mg) și 7,4% (1200 mg) în celălalt studiu.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă la pacienții vârstnici cu crize convulsive parțiale au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat fără lot control, cu durata de 26 de săptămâni, la 72 pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Datele arată că incidența reacțiilor adverse la această grupă de pacienți (65,3%) este similară celei observate la populația generală, în cadrul studiilor dublu-orb privind epilepsia (66,8%). Cele mai frecvente reacții adverse individuale au fost amețelă (12,5% dintre subiecți), somnolență (9,7%), oboseală, convulsii și hiponatriemie (8,3% fiecare), rinofaringită (6,9%) și infecții ale tractului respirator superior (5,6%). În total, 50 dintre cei 72 subiecți care au început tratamentul au completat perioada de tratament de 26 săptămâni, corespunzând unei rate de retenție de 69,4% (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la vârstnici). Există date limitate privind monoterapia disponibilă la pacienții vârstnici. Numai la un număr mic de subiecți ($N=27$) cu vârsta peste 65 ani s-a administrat acetat de eslicarbazepină în cadrul studiului cu monoterapie.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină ca tratament adjuvant pentru crizele convulsive parțiale la debut la copii au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani ($N=123$) și în cadrul unui studiu de fază III la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani ($N=304$). Ambele studii au fost în regim dublu-orb și placebo controlate, cu o durată de întreținere de 8 săptămâni (studiul 208) și, respectiv, de 12 săptămâni (studiul 305). Studiul 208 a inclus 2 extensii suplimentare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II și 2 ani în partea III), iar studiul 305 a inclus 4 perioade de extensie ulterioare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II, III și IV și 2 ani în partea V). Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 20 și 30 mg/kg și zi, până la un maximum de 1200 mg/zi. Doza țintă a fost de 30 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 208 și de 20 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 305. Dozele au putut fi ajustate în funcție de tolerabilitate și de răspunsul la tratament.

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază II, obiectivul secundar a fost evaluarea eficacității. Scăderea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește frecvența standardizată a convulsiilor de la momentul inițial până în perioada de tratament de întreținere a fost semnificativ ($p<0,001$) mai mare în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-34,8%) comparativ cu placebo (-13,8%). Patruzeci

și doi de pacienți (50,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 10 pacienți (25,0%) în grupul cu placebo au prezentat un răspuns (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce reprezintă o diferență semnificativă ($p=0,009$).

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază III, scăderea mediei celor mai mici pătrate legată de frecvența convulsiilor în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-18,1% față de valoarea inițială) a fost diferită față de placebo (-8,6% față de valoarea inițială), dar nu a fost semnificativă statistic ($p=0,2490$). Patruzeci și unu de pacienți (30,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 40 pacienți (31,0%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce a determinat o diferență nesemnificativă ($p=0,9017$). Analizele de subgrup *post-hoc* pentru studiul de fază III au fost efectuate prin stratificare în funcție de vârstă și peste vârstă de 6 ani și în funcție de doză. La copiii cu vârstă peste 6 ani, 36 pacienți (35,0%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 29 pacienți (30,2%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament ($p = 0,4759$), iar scăderea mediei celor mai mici pătrate în cazul frecvenței standardizate a crizelor convulsive a fost mai mare în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu placebo (-24,4% față de -10,5%); cu toate acestea, diferența de 13,9% nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,1040$). În total, 39% dintre pacienții din studiul 305 au utilizat doze crescătoare până la doza maximă posibilă (30 mg/kg și zi). Dintre aceștia, după excluderea pacienților cu vârstă de cel mult 6 ani, 14 (48,3%) și 11 (30,6%) pacienți în grupul cu acetat de eslicarbazepină și, respectiv, cu placebo, au răspuns la tratament ($p = 0,1514$). Cu toate că robustețea acestor analize de subgrup *post-hoc* este limitată, datele sugerează o creștere, dependentă de vârstă și de doză, a magnitudinii efectului.

În extensia ulterioară cu durată de 1 an, în regim deschis (partea II) a studiului de fază III (populație ITT nr. = 225), rata de răspuns terapeutic totală a fost de 46,7% (cu o creștere constantă de la 44,9% (în săptămânile 1-4) la 57,5% (în săptămânile > 40)). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 6,1 (scăzând de la 7,0 (în săptămânile 1-4) la 4,0 (în săptămânile > 40)), având drept rezultat o modificare relativă mediană de -46,7% comparativ cu perioada inițială). Modificarea relativă mediană a fost mai mare în grupul placebo anterior (-51,4%) decât în grupul ESL anterior (-40,4%). Proporția pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) comparativ cu perioada inițială a fost de 14,2%.

În cele 3 extensii deschise ulterioare (populație ITT nr. = 148), rata de răspuns terapeutic globală a fost de 26,6% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială (mai precis, ultimele 4 săptămâni din partea II). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 2,4 (având drept rezultat o modificare relativă mediană de -22,9% comparativ cu părțile III-V inițiale). În partea I, scăderea relativă mediană totală a fost mai mare la pacienții tratați cu ESL (-25,8%) decât la pacienții tratați cu placebo (-16,4%). Proporția globală a pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) a fost de 25,7% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială.

Din cei 183 pacienți care au participat la întreaga durată a părților I și II ale studiului, 152 pacienți au fost înrolați în partea III. Dintre aceștia, 65 pacienți fuseseră tratați cu ESL și 87 pacienți fuseseră tratați cu placebo în timpul perioadei în dublu-orb a studiului. 14 pacienți (9,2%) au încheiat tratamentul deschis cu ESL, pe toată durata părții V. Cel mai frecvent motiv de retragere în timpul oricărei părți a studiului a fost constituit de cererea sponsorului (30 pacienți în partea III [19,7% din pacienții care au intrat în partea III], 9 în partea IV [9,6% din pacienții care au intrat în partea IV] și 43 în partea V [64,2% din pacienții care au intrat în partea V]).

Având în vedere limitările datelor provenite din studii deschise, necontrolate, răspunsul pe termen lung la acetatul de eslicarbazepină în decursul părților deschise ale studiului a fost în general menținut.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zebinix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul epilepsiei cu crize convulsive cu debut parțial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. C_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei (t_{max}). Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Eslicarbazepina are aceeași biodisponibilitate (ASC și C_{max}) atunci când este administrată pe cale orală, sub formă de comprimat sfărâmat amestecat cu piure de mere și administrat cu apă, ca și un comprimat întreg.

Distribuție

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoini și tolbutamidei. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoini și tolbutamidei nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Metabolizare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

Eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și prezintă proprietăți inhibitorii în ceea ce privește CYP2C19 (conform celor prezentate la pct. 4.5).

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o inducere ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Eliminare

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Zebinix, ajustarea dozei este recomandată la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, administrarea acetatului de eslicarbazepină nu este recomandată. La această vârstă, activitatea intrinsecă a procesului de eliminare nu a atins încă maturarea.

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

Copii și adolescenți

Similar adulților, administrarea acetatului de eslicarbazepină la copii a demonstrat faptul că acesta este transformat extensiv în eslicarbazepină. Concentrațiile plasmatice de acetat de eslicarbazepină rămân de obicei sub limita de cuantificare în urma administrării pe cale orală. C_{max} a eslicarbazepinei este obținută la 2 până la 3 ore după administrarea dozei (t_{max}). S-a demonstrat faptul că greutatea corporală prezintă un efect asupra volumului de distribuție și clearance-ului. În plus, nu se poate exclude un rol al vârstei, independent de greutatea corporală, legat de clearance-ul acetatului de eslicarbazepină, în special la grupul cu vârsta cea mai mică (2-6 ani).

Copii cu vârsta de cel mult 6 ani

Farmacocinetica populațională demonstrează că la subgrupul de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, sunt necesare doze de 27,5 mg/kg și zi și de 40 mg/kg și zi pentru a se obține expuneri echivalente dozelor terapeutice de 20 mg/kg și zi și 30 mg/kg și zi la copiii cu vârsta peste 6 ani.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Farmacocinetica populațională arată că o expunere comparabilă la eslicarbazepină este observată la doze cuprinse între 20 și 30 mg/kg și zi la copii cu vârsta peste 6 ani și la adulți cu 800 mg și, respectiv, cu 1200 mg de acetat de eslicarbazepină administrat o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbaria nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studii la animale tinere

În cadrul studiilor cu doze repetate administrate la câini tineri, profilul de toxicitate a fost comparabil celui observat la animale adulte. În cadrul studiului cu durată de 10 luni, scăderi ale conținutului mineral osos, suprafeței osoase și/sau densității minerale osoase la nivelul vertebrelor lombare și/sau femurului au fost observate la femele cărora li s-au administrat doze mari, la valori ale expunerii inferioare valorilor de expunere clinică la eslicarbazepină la copii.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

S-a observat afectarea fertilității la femelele de șobolan; scăderi ale implantării la nivelul uterului și ale viabilității embrionilor pot indica de asemenea efecte asupra fertilității feminine, totuși nu s-au efectuat numărători ale corpului luteal. Acetatul de eslicarbazepină nu a fost teratogen la șobolan sau la iepure, dar a indus anomalii scheletice la șoarece. Întârzieri ale osificării, scăderi ale greutății fetale, creșterea anomaliilor scheletice și viscerale au fost observate la doze toxice materne în cadrul studiilor de embriotoxicitate la șoarece, șobolan și iepure. O întârziere a dezvoltării sexuale a generației F1 a fost observată în cadrul studiilor peri-/postnatale la șoarece și șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu sau PVC/aluminiu, incluse în cutii din carton conținând 20, 30, 60 sau 90 de comprimate și în ambalaje colective care conțin 180 (2 ambalaje a 90) comprimate.

Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, incluse în cutii din carton conținând 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA

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. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Aprilie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 50 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține acetat de eslicarbazepină 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de suspensie orală conține 2,0 mg de parahidroxibenzoat de metil (E218) și aproximativ 0,00001 mg sulfiți.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

Suspensie aproape albă până la albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zebinix este indicat ca:

- monoterapie pentru tratamentul crizelor convulsive cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată;
- terapie adjuvantă la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Zebinix poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul anticonvulsivant existent. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi. La unii pacienți în monoterapie poate fi utilă administrarea unei doze de 1600 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată. Având în vedere datele foarte limitate privind monoterapia cu 1600 mg la vârstnici, această doză nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei

- Cl_{CR} 30-60 ml/min: doză inițială de 200 mg (sau 5 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată pe zi sau 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani) o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg (sau 10 mg/kg corp la copii cu vârsta peste 6 ani). Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg/kg corp și zi, o dată pe zi. Doza trebuie crescută de una sau de două ori pe săptămână cu 10 mg/kg corp și zi până la 30 mg/kg corp și zi, în funcție de reacția individuală. Doza maximă este de 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Copii cu greutatea corporală ≥ 60 kg

La copiii cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie administrată aceeași doză ca la adulți. Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Zebinix se poate lua cu sau fără alimente.

Schimbarea la o altă formă farmaceutică

Pe baza datelor comparative privind biodisponibilitatea formelor farmaceutice de comprimat și suspensie, pacienții pot fi trecuți de la o formă farmaceutică la alta.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideatie suicidară

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate placebo controlate privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

Tulburări ale sistemului nervos

Acetatul de eslicarbazepină a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețea și somnolența, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Alte atenționări și precauții

Dacă tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Reacții cutanate

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,2% din populația totală tratată cu Zebinix în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți epileptici. Au fost raportate cazuri de urticarie și angioedem la pacienții tratați cu Zebinix. În contextul hipersensibilității sau al unei reacții anafilactice asociate cu edemul laringian, angioedemul poate fi letal. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament alternativ.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), care pot pune viața în pericol sau letale. În momentul eliberării prescripției, pacienții trebuie informați cu privire la eventualele semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Zebinix trebuie întrerupt imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ (după caz). Dacă pacienții au dezvoltat asemenea reacții, tratamentul cu Zebinix nu mai trebuie reluat la acești pacienți la nicio dată ulterioară.

Prezența alelei HLA-B* 1502 - la persoane de origine thailandeză, chineză Han și la alte populații asiatice

Prezența HLA-B* 1502 la persoane de origine thailandeză și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. Structura chimică a acetatului de eslicarbazepină este similară celei a carbamazepinei și este posibil ca pacienții HLA-B* 1502 pozitivi să prezinte și un risc de SSJ după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină. Prevalența purtătorilor HLA-B* 1502 este de aproximativ 10% din populațiile de origine thailandeză și chineză Han. Ori de câte ori este posibil acest lucru, subiecții de origine thailandeză și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu substanțe active înrudite chimic cu aceasta. Dacă pacienții de aceste origini etnice sunt testați pozitiv pentru prezența alelei HLA-B* 1502, administrarea acetatului de eslicarbazepină poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Din cauza prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu aproximativ 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică a populației cu risc pentru detectarea prezenței HLA-B* 1502.

Prezența alelei HLA-A*3101- la populațiile de origine europeană și japoneză

Există unele date care sugerează că alela HLA-A*3101 este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cutanate medicamentoase induse de carbamazepină, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată tranzitorie de cauză medicamentoasă cu eozinofilie (*Drug rash with eosinophilia (DRESS)*) sau pustuloză exantematoasă generalizată acută mai puțin severă (AGEP) și erupție maculopapulară la populațiile de origine europeană și japoneză. Frecvența alelei HLA-A*3101 variază larg între populațiile etnice. Alela HLA-A*3101 are o prevalență de 2-5% la populațiile de origine europeană și de aproximativ 10% la populația de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A*3101 poate crește riscul de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină (majoritatea fiind mai puțin severe) de la 5% în populația generală la 26,0% la subiecții de origine europeană, în timp ce absența acesteia poate scădea riscul de la 5,0% la 3,8%.

Există date insuficiente care să sprijine recomandarea de a detecta prezența HLA-A*3101 înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta.

Dacă pacienții de origine europeană sau japoneză sunt cunoscuți a fi pozitivi pentru alela HLA-A*3101, administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

Hiponatremia

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la 1,5% din pacienții tratați cu Zebinix. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină, carbamazepină), trebuie determinată natremia înainte și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu acetat de eslicarbazepină trebuie întrerupt.

Intervalul PR

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu valori scăzute de tiroxină, anomalii cardiace) sau care utilizează concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Insuficiență renală

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Insuficiență hepatică

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, acetatul de eslicarbazepină trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Zebinix suspensie orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate provoca reacții alergice (posibil întârziate) și sulfiți, care rareori pot provoca reacții de hipersensibilitate severă și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4 (de exemplu Simvastatin). Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu acetat de eslicarbazepină. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Zebinix sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Zebinix se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Zebinix.

Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19 (de exemplu Fenitoina).

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de acetat de eslicarbazepină, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie, coordonare anormală și amețală. Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fentoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării, precum și o creștere medie de 31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuronoconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Oxcarbazepină

Administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în asociere cu oxcarbazepină nu este recomandată deoarece acest lucru poate provoca o supraexpunere la metaboliții activi.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive

adecvate în timpul tratamentului cu Zebinix și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Rosuvastatina

A existat o scădere medie de 36-39% în cazul expunerii sistemice la subiecții sănătoși, când a fost administrată concomitent cu acetat de eslicarbazepină 1200 mg o dată pe zi. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut, dar ar putea fi determinat de interferența cu activitatea de transportor a rosuvastatinei în monoterapie sau în asociere, cu inducerea metabolizării acesteia. Deoarece relația dintre expunerea la medicament și activitatea medicamentului nu este clară, se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament (de exemplu, valorile colesterolului).

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepresivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tuturor femeilor care sunt în perioada fertilă și cărora li se administrează tratament antiepileptic, și în special femeilor care intenționează să rămână gravide și femeilor gravide, trebuie să li se acorde consiliere medicală de către specialiști în ce privește riscul potențial pentru făt, cauzat atât de crizele convulsive, cât și de tratamentul antiepileptic. Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamentul antiepileptic (MAE) trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave atât asupra femeii, cât și asupra fătului.

Ori de câte ori este posibil, pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii este de preferat monoterapia deoarece tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale comparativ cu monoterapia, în funcție de MAE administrate în asociere.

S-au observat tulburări de dezvoltare neurologică la copiii mamelor cu epilepsie cărora li se administrează un tratament antiepileptic. Nu sunt disponibile date pentru acetatul de eslicarbazepină privind acest risc.

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficace și sigură. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se acorde consiliere cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficace. Trebuie utilizată cel puțin o metodă de contracepție eficace (cum este dispozitivul intrauterin), sau două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă tip barieră. În fiecare caz, contextul individual trebuie evaluat, implicând pacienta în discuție la alegerea metodei contraceptive.

Riscul legat de acetatul de eslicarbazepină

Există date limitate privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitatea la pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul la om (inclusiv în ce privește principalele malformații congenitale, tulburări de dezvoltare neurologică).

Acetatul de eslicarbazepină nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscul, în urma unei examinări atente a unor opțiuni de tratament alternative adecvate.

Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Zebinix trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficace, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înaintea nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înaintea și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acetatului de eslicarbazepină asupra fertilității la om. Studiile la animale au demonstrat afectarea fertilității după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zebinix are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețală, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu

desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor (terapie adjuvantă și monoterapie), la 2434 pacienți cu crize convulsive cu debut parțial s-a administrat acetat de eslicarbazepină (1983 pacienți adulți și 451 pacienți copii și adolescenți) și 51% dintre aceștia au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

Riscurile asociate cu administrarea Zebinix sunt în principal reacții adverse dependente de doză, specifice clasei de medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse, raportate în cadrul studiilor clinice cu terapie adjuvantă placebo controlate la pacienți adulți cu epilepsie și în cadrul unui studiu cu monoterapie cu control activ, care a comparat acetatul de eslicarbazepină și carbamazepina cu eliberare controlată, au fost amețeli, somnolență, cefalee și greață. Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate la mai puțin de 3% din subiecți, în oricare dintre grupurile de tratament.

În timpul tratamentului cu Zebinix din perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate, sub formă de tabel, reacțiile adverse asociate cu acetatul de eslicarbazepină, rezultate în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului și asociate cu tratamentul cu Zebinix, în cadrul studiilor clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie, apetit alimentar scăzut	Dezechilibru electrolitic, deshidratare, hipocloremie	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH) însoțit de semne și simptome de letargie, greață, amețeală, scădere a osmolalității serice (în sânge), vărsături, cefalee, stare confuzională sau alte semne și simptome neurologice.
Tulburări psihice		Insomnie	Tulburare psihotică, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, somnolență	Cefalee, tulburări ale atenției, tremor, ataxie, tulburări de echilibru	Coordonare anormală, tulburări de memorie, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, sindrom cerebelos, convulsie, neuropatie periferică, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, senzație de arsură, parestezie, migrene	
Tulburări oculare		Diplopie, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială (inclusiv crize hipertensive), hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială tranzitorie, extremități reci	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, gingivită, melenă, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni cutanate, prurit, dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), angioedem, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, modificări în metabolismul osos, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Infecție a tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers, astenie	Stare generală de rău, frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice		Creștere ponderală	Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutatei corporale, creșterea tensiunii arteriale, scăderea natremiei, scăderea cloremiei, creșterea valorilor osteocalcinei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, enzime hepatice crescute	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, arsuri termice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări oculare și ale sistemului nervos

La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor placebo controlate s-au observat următoarele reacții adverse: diplopie (11,4% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,4% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), coordonare anormală (6,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 2,7% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină) și amețelă (30,0% dintre subiecții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină, 11,5% dintre subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent carbamazepină), vezi pct. 4.5.

Intervalul PR

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie).

Reacții adverse legate de clasa de medicamente

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile placebo controlate din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu acetat de eslicarbazepină.

S-au raportat cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții la care se administrează tratament de lungă durată cu medicamentele pentru epilepsie cu structură corelată carbamazepină și oxcarbazepină. Nu s-a identificat mecanismul prin care este afectat metabolismul osos.

Copii și adolescenți

În studiile placebo controlate care au implicat pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu crize convulsive parțiale la debut (238 pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 189 la care s-a administrat placebo), 35,7% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvente în grupul tratat cu acetat de eslicarbazepină au fost diplopie (5,0%), somnolență (8,0%) și vărsături (4,6%).

Profilul reacțiilor adverse ale acetatului de eslicarbazepină este în general similar la toate grupele de vârstă. În grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente, observate la mai mult de doi pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină, au fost diplopie (9,5%), somnolență (7,4%), amețeli (6,3%), convulsii (6,3%) și greață (3,2%); în grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani, reacțiile adverse au fost somnolență (7,4%), vărsături (4,2%), diplopie (3,2%) și oboseală (3,2%). Siguranța Zebinix la copii cu vârsta de cel mult 6 ani nu a fost încă stabilită.

Profilul de siguranță al acetatului de eslicarbazepină a fost în general similar între pacienții adulți și copii și adolescenți, cu excepția agitației (frecvență, 1,3%) și durerii abdominale (frecvență, 2,1%), care au fost mai frecvente la copii comparativ cu adulții. Amețelile, somnolența, vertijul, astenia, tulburările de mers, tremorul, ataxia, tulburările de echilibru, vederea încețoșată, diareea, erupțiile cutanate tranzitorii și hiponatriemia au fost mai puțin frecvente la copii comparativ cu adulții. Dermatita alergică (mai puțin frecvență, 0,8%) a fost raportată numai la copii și adolescenți.

Datele privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți rezultate din extensii în regim deschis ale studiului de fază III au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului, fără constatări noi care să constituie motive de îngrijorare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele observate în urma unui supradozaj cu acetat de eslicarbazepină sunt asociate, în principal, cu simptome la nivelul sistemului nervos central (de exemplu convulsii de orice fel, status epilepticus) și tulburări cardiace (de exemplu aritmie cardiacă). Nu se cunoaște niciun antidot specific. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, blocând revenirea lor la starea activată și împiedicând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate clinică

Pacienți adulți

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă a fost demonstrată în patru studii de fază III dublu-orb placebo controlate la 1703 de pacienți adulți repartizați randomizat, cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg (numai în cadrul studiilor -301 și -302), 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu $\geq 50\%$ (dintre cei 1581 subiecți analizați) a frecvenței convulsiilor pe durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19,3% pentru placebo, 20,8% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 30,5% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 35,3% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în monoterapie a fost demonstrată în cadrul unui studiu în dublu-orb, controlat activ (cu carbamazepină cu eliberare controlată), care a inclus 815 pacienți adulți repartizați randomizat, nou-diagnosticați cu crize convulsive cu debut parțial. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze de 800 mg, 1200 mg și 1600 mg administrate o dată pe zi. Dozele comparatorului activ, carbamazepina cu eliberare controlată, au fost de 200 mg, 400 mg și 600 mg, de două ori pe zi. Toți subiecții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra doza minimă și, numai în cazul în care a apărut o convulsie, doza a fost crescută ulterior până la următorul nivel de

dozaj. Dintre cei 815 pacienți randomizați, la 401 pacienți s-a administrat acetat de eslicarbazepină o dată pe zi [271 pacienți (67,6%) au rămas la o doză de 800 mg, 70 pacienți (17,5%) au rămas la o doză de 1200 mg iar 60 pacienți (15,0%) au primit tratament cu 1600 mg]. În cadrul analizei principale privind eficacitatea, în care pacienții care au renunțat la tratament erau considerați ca fiind fără răspuns terapeutic, 71,1% dintre subiecți au fost clasificați ca fiind fără convulsii în grupul cu acetat de eslicarbazepină și 75,6% în grupul cu carbamazepină cu eliberare controlată, în timpul perioadei de evaluare de 26 săptămâni (diferența medie privind riscul -4,28%, interval de încredere 95%: [-10,30; 1,74]. Efectul terapeutic observat în perioada de evaluare cu durata de 26 săptămâni a fost menținut timp de peste 1 an de tratament, 64,7% dintre subiecții cu acetat de eslicarbazepină și 70,3% dintre subiecții cu carbamazepină cu eliberare controlată fiind clasificați ca fiind fără convulsii (diferența medie privind riscul -5,46%, interval de încredere 95%: [-11,88; 0,97].]. În cazul analizei apariției convulsiilor, analiză bazată pe analiza timpului până la momentul crizei (analiza de tip Kaplan-Meier și regresie Cox), estimarea de tip Kaplan-Meier la sfârșitul perioadei de evaluare a fost de 0,06 cu carbamazepină și 0,12 cu acetat de eslicarbazepină; iar până la sfârșitul 1 an cu risc adițional ridicat cu 0,11 cu carbamazepină și 0,19 cu acetat de eslicarbazepină ($p=0.0002$). După 1 an, probabilitatea ca subiecții să se retragă din studiu ca urmare a reacțiilor adverse sau a lipsei de eficacitate a fost de 0,26 pentru acetatul de eslicarbazepină și de 0,21 pentru carbamazepina cu eliberare controlată.

Eficacitatea acetatului de eslicarbazepină în ceea ce privește conversia la monoterapie a fost evaluată în cadrul a două studii în dublu-orb, randomizate, controlate, la care au participat 365 pacienți adulți cu crize convulsive parțiale la debut. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat în doze zilnice de 1200 mg și de 1600 mg. Frecvențele în ceea ce privește absența convulsiilor pe întreaga perioadă de monoterapie cu durata de 10 săptămâni au fost de 7,6% (1600 mg) și de 8,3% (1200 mg) într-unul din studii și, respectiv, de 10% (1600 mg) și 7,4% (1200 mg) în celălalt studiu.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea acetatului de eslicarbazepină ca terapie adjuvantă la pacienții vârstnici cu crize convulsive parțiale au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat fără lot control, cu durata de 26 de săptămâni, la 72 pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Datele arată că incidența reacțiilor adverse la această grupă de pacienți (65,3%) este similară celei observate la populația generală, în cadrul studiilor dublu-orb privind epilepsia (66,8%). Cele mai frecvente reacții adverse individuale au fost amețelă (12,5% dintre subiecți), somnolență (9,7%), oboseală, convulsii și hiponatriemie (8,3% fiecare), rinofaringită (6,9%) și infecții ale tractului respirator superior (5,6%). În total, 50 dintre cei 72 subiecți care au început tratamentul au completat perioada de tratament de 26 săptămâni, corespunzând unei rate de retenție de 69,4% (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la vârstnici). Există date limitate privind monoterapia disponibilă la pacienții vârstnici. Numai la un număr mic de subiecți ($N=27$) cu vârsta peste 65 ani s-a administrat acetat de eslicarbazepină în cadrul studiului cu monoterapie.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină ca tratament adjuvant pentru crizele convulsive parțiale la debut la copii au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani ($N=123$) și în cadrul unui studiu de fază III la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani ($N=304$). Ambele studii au fost în regim dublu-orb și placebo controlate, cu o durată de întreținere de 8 săptămâni (studiul 208) și, respectiv, de 12 săptămâni (studiul 305). Studiul 208 a inclus 2 extensii suplimentare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II și 2 ani în partea III), iar studiul 305 a inclus 4 perioade de extensie ulterioare în regim deschis, pe termen lung (1 an în partea II, III și IV și 2 ani în partea V). Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 20 și 30 mg/kg și zi, până la un maximum de 1200 mg/zi. Doza țintă a fost de 30 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 208 și de 20 mg/kg corp și zi în cadrul studiului 305. Dozele au putut fi ajustate în funcție de tolerabilitate și de răspunsul la tratament.

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază II, obiectivul secundar a fost evaluarea eficacității. Scăderea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește frecvența standardizată a convulsiilor de la momentul inițial până în perioada de tratament de întreținere a fost semnificativ ($p<0,001$) mai mare în

cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-34,8%) comparativ cu placebo (-13,8%). Patruzeci și doi de pacienți (50,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 10 pacienți (25,0%) în grupul cu placebo au prezentat un răspuns (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce reprezintă o diferență semnificativă ($p=0,009$).

În cadrul perioadei în dublu-orb a studiului de fază III, scăderea mediei celor mai mici pătrate legată de frecvența convulsiilor în cazul administrării acetatului de eslicarbazepină (-18,1% față de valoarea inițială) a fost diferită față de placebo (-8,6% față de valoarea inițială), dar nu a fost semnificativă statistic ($p=0,2490$). Patruzeci și unu de pacienți (30,6%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 40 pacienți (31,0%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament (scădere $\geq 50\%$ a frecvenței standardizate a convulsiilor), ceea ce a determinat o diferență nesemnificativă ($p=0,9017$). Analizele de subgrup *post-hoc* pentru studiul de fază III au fost efectuate prin stratificare în funcție de vârstă și peste vârstă de 6 ani și în funcție de doză. La copiii cu vârstă peste 6 ani, 36 pacienți (35,0%) în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu 29 pacienți (30,2%) în grupul cu placebo au răspuns la tratament ($p = 0,4759$), iar scăderea mediei celor mai mici pătrate în cazul frecvenței standardizate a crizelor convulsive a fost mai mare în grupul cu acetat de eslicarbazepină comparativ cu placebo (-24,4% față de -10,5%); cu toate acestea, diferența de 13,9% nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,1040$). În total, 39% dintre pacienții din studiul 305 au utilizat doze crescătoare până la doza maximă posibilă (30 mg/kg și zi). Dintre aceștia, după excluderea pacienților cu vârstă de cel mult 6 ani, 14 (48,3%) și 11 (30,6%) pacienți în grupul cu acetat de eslicarbazepină și, respectiv, cu placebo, au răspuns la tratament ($p = 0,1514$). Cu toate că robustețea acestor analize de subgrup *post-hoc* este limitată, datele sugerează o creștere, dependentă de vârstă și de doză, a magnitudinii efectului.

În extensia ulterioară cu durată de 1 an, în regim deschis (partea II) a studiului de fază III (populație ITT nr. = 225), rata de răspuns terapeutic totală a fost de 46,7% (cu o creștere constantă de la 44,9% (în săptămânile 1-4) la 57,5% (în săptămânile > 40)). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 6,1 (scăzând de la 7,0 (în săptămânile 1-4) la 4,0 (în săptămânile > 40)), având drept rezultat o modificare relativă mediană de -46,7% comparativ cu perioada inițială). Modificarea relativă mediană a fost mai mare în grupul placebo anterior (-51,4%) decât în grupul ESL anterior (-40,4%). Proporția pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) comparativ cu perioada inițială a fost de 14,2%.

În cele 3 extensii deschise ulterioare (populație ITT nr. = 148), rata de răspuns terapeutic globală a fost de 26,6% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială (mai precis, ultimele 4 săptămâni din partea II). Frecvența mediană totală standardizată a convulsiilor a fost de 2,4 (având drept rezultat o modificare relativă mediană de -22,9% comparativ cu părțile III-V inițiale). În partea I, scăderea relativă mediană totală a fost mai mare la pacienții tratați cu ESL (-25,8%) decât la pacienții tratați cu placebo (-16,4%). Proporția globală a pacienților care au manifestat exacerbare (o creștere de $\geq 25\%$) a fost de 25,7% comparativ cu părțile III-V din perioada inițială.

Din cei 183 pacienți care au participat la întreaga durată a părților I și II ale studiului, 152 pacienți au fost înrolați în partea III. Dintre aceștia, 65 pacienți fuseseră tratați cu ESL și 87 pacienți fuseseră tratați cu placebo în timpul perioadei în dublu-orb a studiului. 14 pacienți (9,2%) au încheiat tratamentul deschis cu ESL, pe toată durata părții V. Cel mai frecvent motiv de retragere în timpul oricărei părți a studiului a fost constituit de cererea sponsorului (30 pacienți în partea III [19,7% din pacienții care au intrat în partea III], 9 în partea IV [9,6% din pacienții care au intrat în partea IV] și 43 în partea V [64,2% din pacienții care au intrat în partea V]).

Având în vedere limitările datelor provenite din studii deschise, necontrolate, răspunsul pe termen lung la acetatul de eslicarbazepină în decursul părților deschise ale studiului a fost în general menținut.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zebinix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul epilepsiei cu crize convulsive cu debut parțial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. C_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei (t_{max}). Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Distribuție

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoiniei și tolbutamidei. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoiniei și tolbutamidei nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Metabolizare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

Eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și prezintă proprietăți inhibitorii în ceea ce privește CYP2C19 (conform celor prezentate la pct. 4.5).

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o inducere ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Eliminare

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Zebinix, ajustarea dozei este recomandată la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, administrarea acetatului de eslicarbazepină nu este recomandată. La această vârstă, activitatea intrinsecă a procesului de eliminare nu a atins încă maturarea.

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

Copii și adolescenți

Similar adulților, administrarea acetatului de eslicarbazepină la copii a demonstrat faptul că acesta este transformat extensiv în eslicarbazepină. Concentrațiile plasmatice de acetat de eslicarbazepină rămân de obicei sub limita de cuantificare în urma administrării pe cale orală. C_{max} a eslicarbazepinei este obținută la 2 până la 3 ore după administrarea dozei (t_{max}). S-a demonstrat faptul că greutatea corporală prezintă un efect asupra volumului de distribuție și clearance-ului. În plus, nu se poate exclude un rol al vârstei, independent de greutatea corporală, legat de clearance-ul acetatului de eslicarbazepină, în special la grupul cu vârsta cea mai mică (2-6 ani).

Copii cu vârsta de cel mult 6 ani

Farmacocinetica populațională demonstrează că la subgrupul de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, sunt necesare doze de 27,5 mg/kg și zi și de 40 mg/kg și zi pentru a se obține expuneri echivalente dozelor terapeutice de 20 mg/kg și zi și 30 mg/kg și zi la copiii cu vârsta peste 6 ani.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Farmacocinetica populațională arată că o expunere comparabilă la eslicarbazepină este observată la doze cuprinse între 20 și 30 mg/kg și zi la copii cu vârsta peste 6 ani și la adulți cu 800 mg și, respectiv, cu 1200 mg de acetat de eslicarbazepină administrat o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbarea nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studii la animale tinere

În cadrul studiilor cu doze repetate administrate la câini tineri, profilul de toxicitate a fost comparabil celui observat la animale adulte. În cadrul studiului cu durată de 10 luni, scăderi ale conținutului mineral osos, suprafeței osoase și/sau densității minerale osoase la nivelul vertebrelor lombare și/sau

femurului au fost observate la femele cărora li s-au administrat doze mari, la valori ale expunerii inferioare valorilor de expunere clinică la eslicarbazepină la copii.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

S-a observat afectarea fertilității la femelele de șobolan; scăderi ale implantării la nivelul uterului și ale viabilității embrionilor pot indica de asemenea efecte asupra fertilității feminine, totuși nu s-au efectuat numărători ale corpului luteal. Acetatul de eslicarbazepină nu a fost teratogen la șobolan sau la iepure, dar a indus anomalii scheletice la șoarece. Întârzieri ale osificării, scăderi ale greutateii fetale, creșterea anomaliilor scheletice și viscerale au fost observate la doze toxice materne în cadrul studiilor de embriotoxicitate la șoarece, șobolan și iepure. O întârziere a dezvoltării sexuale a generației F1 a fost observată în cadrul studiilor peri-/postnatale la șoarece și șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gumă de xantan (E415)

Macrogol-100 stearat

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Zaharină sodică (E954)

Aromă artificială Tutti-Frutti (conține maltodextrină, propilenglicol, arome naturale și artificiale și gumă de acacia (E414)

Aromă de mascare (conține propilenglicol, apă și aromă naturale și artificială)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere: 2 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de culoarea chihlimbarului, cu sistem de închidere din PEÎD, securizat pentru copii, care conțin 200 ml suspensie orală, incluse în cutii din carton. Fiecare cutie de carton conține o seringă gradată de 10 ml din polipropilenă, și un adaptor copolimeric pentru flacon prin presare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalia

tel: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/024

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Aprilie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 20 sau 60 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 200 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 comprimate
60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/021 20 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/022 60 comprimate - Blister din PVC/Al

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE
--

Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 200 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie cu flacoane din PEÎD și flacoane din PEÎD cu 60 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 200 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/023

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 200 mg

(numai pe ambalajul secundar)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 7, 14 sau 28 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 400 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate
14 comprimate
28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/001 7 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/002 14 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/003 28 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/004 7 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/005 14 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/006 28 comprimate - Blister din PVC/Al

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE
--

Blister din Al/Al Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 400 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 30 sau 60 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 600 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate
60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/007 30 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/008 60 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/009 30 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/010 60 comprimate - Blister din PVC/Al

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 600 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE
--

Blister din Al/Al Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 600 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie cu flacoane din PEÎD și flacoane din PEÎD cu 90 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 600 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 600 mg

(numai pe ambalajul secundar)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de 20, 30, 60 sau 90 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 comprimate
30 comprimate
60 comprimate
90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/012 20 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/013 30 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/014 60 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/015 90 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/514/016 20 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/017 30 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/018 60 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/514/019 90 comprimate - Blister din PVC/Al

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 800 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE
--

Blister din Al/Al Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie cu flacoane din PEÎD și flacoane din PEÎD cu 90 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/020

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zebinix 800 mg

(numai pe ambalajul secundar)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

(numai pentru ambalajul secundar)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru ambalaje colective (inclusiv chenarul albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zebinix 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv: 180 (2 ambalaje a 90) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/025-026

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zebinix 800 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zebinix 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 comprimate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/025-026

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zebinix 800 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie/flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zebinix 50 mg/ml suspensie orală
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține acetat de eslicarbazepină 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține parahidroxibenzoat de metil (E218) și sulfiți
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

suspensie orală
flacon de 200 ml
seringă pentru administrare orală (10 ml) (numai pentru ambalajul secundar)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se agita înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După prima deschidere, suspensia orală trebuie utilizată în cel mult 2 luni
Data deschiderii: ---/---/---

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/514/024

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zebinix 50 mg/ml

(numai pe ambalajul secundar)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.
(numai pentru ambalajul secundar)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:
(numai pentru ambalajul secundar)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Zebinix 200 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix
3. Cum să luați Zebinix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zebinix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează

Zebinix conține substanța activă acetat de eslicarbazepină.

Zebinix face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Zebinix se folosește:

- de unul singur (monoterapie) la pacienți adulți cu epilepsie nou diagnosticată
- împreună cu alte medicamente (terapie adjuvantă) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, care suferă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Zebinix v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix

Nu luați Zebinix:

- dacă sunteți alergic la acetatul de eslicarbazepină, la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zebinix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

- dacă aveți vezicule sau descumare a pielii și/sau a membranelor mucoase, o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, pleoapele, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice;

- dacă suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiență. Acestea pot indica valori scăzute de săruri în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu boală severă de rinichi.
- dacă aveți probleme cu ficatul. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu probleme severe ale ficatului.
- dacă luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, sau dacă aveți orice tulburări ale ritmului inimii.
- dacă suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Zebinix, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Zebinix pentru a evita leziunile accidentale, cum sunt căderile.

Aveți grijă deosebită când utilizați Zebinix:

În perioada ulterioară punerii pe piață, la unii pacienți tratați cu Zebinix au fost raportate reacții adverse severe la nivelul pielii și potențial letale, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS).

Dacă dezvoltăți o erupție gravă pe piele sau alte simptome la nivelul pielii (vezi pct. 4), încetați să luați Zebinix și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

La pacienții de origine thailandeză și chineză Han riscul reacțiilor grave la nivelul pielii asociat cu administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi anticipat prin analiza unei probe de sânge la acești pacienți. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă această analiză de sânge este necesară înainte să vi se administreze Zebinix.

Copii

Zebinix nu trebuie administrat copiilor cu vârsta de cel mult 6 ani.

Zebinix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta în cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Zebinix sau Zebinix interferează cu efectul acestora. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Zebinix pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețală.
- contraceptivele orale (cum sunt pilulele contraceptive) deoarece Zebinix poate scădea eficacitatea acestora.
- simvastatină (un medicament folosit pentru scăderea valorilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- rosuvastatină, un medicament utilizat pentru scăderea valorilor colesterolului.
- anticoagulantul - warfarină.
- antidepresive de tip inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO).

- nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Zebinix, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vezi pct. ‘Sarcina și alăptarea’ pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Sarcina și alăptarea

Nu este recomandat să luați Zebinix dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Zebinix asupra sarcinii și a fătului.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe măsurile de contracepție și înainte de a rămâne gravidă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Există date limitate cu privire la utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere și probleme de dezvoltare neurologică (dezvoltarea creierului) la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice, în special dacă au luat mai multe medicamente antiepileptice în același timp.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să opriți utilizarea medicamentului până când nu discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Întreruperea medicației fără a fi consultat medicul poate cauza crize convulsive, care pot fi periculoase pentru dumneavoastră și pentru făt. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Zebinix. Zebinix poate afecta acțiunea contraceptivelor hormonale cum este pilula contraceptivă (anticoncepțională) și poate reduce eficacitatea acestora la prevenirea sarcinii. Prin urmare, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficace atunci când luați Zebinix.

Dacă luați Zebinix în timpul sarcinii, și dumneavoastră și copilul dumneavoastră riscați să aveți probleme de sângerare, imediat după naștere. Este posibil ca medicul să vă administreze dumneavoastră și copilului dumneavoastră un medicament pentru a preveni aceste probleme.

Nu alăptați în timp ce luați Zebinix. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Zebinix

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza la începerea tratamentului

400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Zebinix, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi. Dacă luați Zebinix de unul singur, medicul dumneavoastră poate lua în considerare faptul că puteți avea ameliorări în cazul în care vi se administrează o doză de 1600 mg o dată pe zi.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Zebinix. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Zebinix nu este recomandat dacă aveți probleme severe ale rinichilor.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Dacă sunteți vârstnic și luați Zebinix de unul singur, doza de 1600 mg nu este adecvată pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza la începerea tratamentului

Doza inițială este 10 mg pe kg greutate corporală, administrată o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere.

Doza de întreținere

În funcție de răspunsul la Zebinix, doza poate fi crescută cu 10 mg pe kg greutate corporală, la intervale de una sau două săptămâni, până la 30 mg pe kg greutate corporală. Doza maximă este de 1200 mg.

Copii cu vârsta ≥ 60 kg

Copiiilor cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie să li se administreze aceeași doză ca la adulți.

Alte forme farmaceutice ale acestui medicament, cum este suspensia orală, pot fi mai adecvate pentru copii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Modul și calea de administrare

Zebinix este destinat administrării orale. Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Comprimatele Zebinix pot fi luate cu sau fără alimente.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg, puteți sfărâma comprimatul și îl puteți amesteca cu o cantitate mică de apă sau piure de mere, după care luați imediat întreaga doză.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Dacă luați mai mult Zebinix decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Zebinix, este posibil să riscați să aveți mai multe convulsii; sau, este posibil să simțiți că bătaile inimii sunt neregulate sau mai rapide. Contactați un medic sau mergeți imediat la un spital dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Zebinix

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zebinix

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Zebinix. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Zebinix, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Zebinix și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a pleoapelor, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** (afectează până la 1 din 10 de persoane) sunt:

- instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- greață sau vărsături
- durere de cap
- diaree
- vedere dublă sau încețoșată
- dificultăți de concentrare
- lipsa energiei sau oboseala
- tremurături
- erupție trecătoare pe piele
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sodiului în sânge
- apetit scăzut pentru alimente
- dificultăți ale somnului
- dificultăți în coordonarea mișcărilor (ataxie)
- creștere în greutate.

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** (afectează până la 1 din 100 de persoane) sunt:

- lipsa îndemânării
- alergie
- constipație
- convulsii
- activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ scăderea concentrațiilor de hormoni tiroidieni (evidențiată prin analize de sânge), intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- probleme cu ficatul (cum sunt valori crescute ale enzimelor ficatului)
- tensiune arterială mare sau creștere severă a tensiunii arteriale
- tensiune arterială mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sărurilor (inclusiv a clorului) în sânge sau o micșorare a numărului de globule roșii
- deshidratare
- modificări ale mișcărilor ochilor, vedere neclară sau ochi roșii
- căzături
- arsuri termice
- memorie slabă sau uitare
- plâns, stare de depresie, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- agitație
- deficit de atenție/hiperactivitate
- iritabilitate
- schimbări ale dispoziției sau halucinații
- dificultăți de vorbire
- sângerarea nasului

- durere toracică anterioară
- furnicături și/sau amorțeală în oricare parte a corpului
- migrene
- senzație de arsură
- sensibilitate tactilă anormală
- tulburări ale mirosului
- zgomote în urechi
- dificultăți ale auzului
- umflarea picioarelor și brațelor
- arsuri la nivelul stomacului, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau uscăciune a gurii
- scaun ca păcura (închis la culoare)
- gingii inflamate sau dureri de dinți
- transpirație sau uscăciune a pielii
- senzație de mâncărime
- modificări ale pielii (de exemplu piele roșie)
- căderea părului
- infecție a tractului urinar
- stare generală de slăbiciune, stare de rău sau frisoane
- scăderea în greutate
- dureri musculare, durere la nivelul membrelor, slăbiciune musculară
- tulburări în metabolismul osos
- creșterea concentrației proteinelor osoase
- roșeață a feței, membre reci
- bătăi ale inimii mai rare sau neregulate
- senzația de somnolență extremă
- sedare
- tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- toxicitate provocată de medicament
- anxietate.

Reacțiile adverse **cu frecvență necunoscută** (care nu pot fi estimate din datele disponibile) sunt:

- scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinețire
- dureri acute de spate și în stomac (provocate de inflamația pancreasului)
- scăderea globulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor
- pete roșiatice de forma unor ținte sau zone circulare pe trunchi, care prezintă frecvent vezicule în interior, descumarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, ochi înroșiți și umflați, și care pot fi precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- simptome inițial asemănătoare gripei, erupție trecătoare la nivelul feței urmată de erupție generalizată pe piele, temperatură corporală crescută, valori crescute ale enzimelor hepatice, anomalii sangvine (eozinofilie), mărirea ganglionilor limfatici, precum și afectarea altor organe (reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub denumirea de sindromul DRESS, sau sindromul hipersensibilității la medicament);
- reacție alergică gravă care cauzează umflarea feței, gâtului, mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor sau extremităților inferioare ale picioarelor
- urticarie (erupție pe piele cu mâncărime)
- letargie, confuzie, spasme musculare sau agravare semnificativă a convulsiilor (posibile simptome cauzate de valorile mici ale sodiului din sânge din cauza secreției inadecvate de ADH).

Folosirea Zebinix este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Au fost raportate cazuri de modificări ale metabolismului osos, cum sunt osteopenia și osteoporoza (subțierea oaselor) și fracturi, asociate cu medicamentele antiepileptice cu structură corelată, cum sunt carbamazepina și oxcarbazepina. Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă urmați un tratament antiepileptic de lungă durată, aveți istoric de osteoporoză sau luați steroizi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zebinix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zebinix

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 200 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Zebinix și conținutul ambalajului

Comprimatele Zebinix 200 mg sunt albe și ovale. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 200' și cu linie mediană pe cealaltă față, cu lungime de 11 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimatele sunt ambalate în blistere și în cutii din carton care conțin 20 sau 60 de comprimate, precum și în flacoane din PEİD cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii din carton care conțin 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

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

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

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

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 00
(Portugália)

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Acest prospect a fost revizuit în {luna/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Zebinix 400 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix
3. Cum să luați Zebinix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zebinix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează

Zebinix conține substanța activă acetat de eslicarbazepină.

Zebinix face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Zebinix se folosește:

- de unul singur (monoterapie) la pacienți adulți cu epilepsie nou diagnosticată
- împreună cu alte medicamente (terapie adjuvantă) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, care suferă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Zebinix v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix

Nu luați Zebinix:

- dacă sunteți alergic la acetatul de eslicarbazepină, la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zebinix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

- dacă aveți vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, pleoapele, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice;

- dacă suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiență. Acestea pot indica valori scăzute de săruri în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu boală severă de rinichi.
- dacă aveți probleme cu ficatul. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu probleme severe ale ficatului.
- dacă luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, sau dacă aveți orice tulburări ale ritmului inimii.
- dacă suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Zebinix, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Zebinix pentru a evita leziunile accidentale, cum sunt căderile.

Aveți grijă deosebită când utilizați Zebinix:

În perioada ulterioară punerii pe piață, la unii pacienți tratați cu Zebinix au fost raportate reacții adverse severe la nivelul pielii și potențial letale, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS).

Dacă dezvoltăți o erupție gravă pe piele sau alte simptome la nivelul pielii (vezi pct. 4), încetați să luați Zebinix și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

La pacienții de origine thailandeză și chineză Han riscul reacțiilor grave la nivelul pielii asociat cu administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi anticipat prin analiza unei probe de sânge la acești pacienți. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă această analiză de sânge este necesară înainte să vi se administreze Zebinix.

Copii

Zebinix nu trebuie administrat copiilor cu vârsta de cel mult 6 ani.

Zebinix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta în cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Zebinix sau Zebinix interferează cu efectul acestora. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Zebinix pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețală.
- contraceptivele orale (cum sunt pilulele contraceptive) deoarece Zebinix poate scădea eficacitatea acestora.
- simvastatină (un medicament folosit pentru scăderea valorilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- rosuvastatină, un medicament utilizat pentru scăderea valorilor colesterolului.
- anticoagulantul - warfarină.

- antidepresive de tip inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO).
- nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Zebinix, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vezi pct. ‘Sarcina și alăptarea’ pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Sarcina și alăptarea

Nu este recomandat să luați Zebinix dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Zebinix asupra sarcinii și a fătului.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe măsurile de contracepție și înainte de a rămâne gravidă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Există date limitate cu privire la utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere și probleme de dezvoltare neurologică (dezvoltarea creierului) la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice, în special dacă au luat mai multe medicamente antiepileptice în același timp.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să opriți utilizarea medicamentului până când nu discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Întreruperea medicației fără a fi consultat medicul poate cauza crize convulsive, care pot fi periculoase pentru dumneavoastră și pentru făt. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zebinix. Zebinix poate afecta acțiunea contraceptivelor hormonale cum este pilula contraceptivă (anticoncepțională) și poate reduce eficacitatea acestora la prevenirea sarcinii. Prin urmare, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Zebinix.

Dacă luați Zebinix în timpul sarcinii, și dumneavoastră și copilul dumneavoastră riscați să aveți probleme de sângerare, imediat după naștere. Este posibil ca medicul să vă administreze dumneavoastră și copilului dumneavoastră un medicament pentru a preveni aceste probleme.

Nu alăptați în timp ce luați Zebinix. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Zebinix

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza la începerea tratamentului

400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Zebinix, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi. Dacă luați Zebinix de unul singur, medicul dumneavoastră poate lua în considerare faptul că puteți avea ameliorări în cazul în care vi se administrează o doză de 1600 mg o dată pe zi.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Zebinix. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Zebinix nu este recomandat dacă aveți probleme severe ale rinichilor.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Dacă sunteți vârstnic și luați Zebinix de unul singur, doza de 1600 mg nu este adecvată pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza la începerea tratamentului

Doza inițială este 10 mg pe kg greutate corporală, administrată o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere.

Doza de întreținere

În funcție de răspunsul la Zebinix, doza poate fi crescută cu 10 mg pe kg greutate corporală, la intervale de una sau două săptămâni, până la 30 mg pe kg greutate corporală. Doza maximă este de 1200 mg.

Copii cu vârsta ≥ 60 kg

Copiiilor cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie să li se administreze aceeași doză ca la adulți.

Alte forme farmaceutice ale acestui medicament, cum este suspensia orală, pot fi mai adecvate pentru copii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Modul și calea de administrare

Zebinix este destinat administrării orale. Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Comprimatele Zebinix pot fi luate cu sau fără alimente.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg, puteți sfărâma comprimatul și îl puteți amesteca cu o cantitate mică de apă sau piure de mere, după care luați imediat întreaga doză.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului în cazul în care aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg.

Dacă luați mai mult Zebinix decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Zebinix, este posibil să riscați să aveți mai multe convulsii; sau, este posibil să simțiți că bătaile inimii sunt neregulate sau mai rapide. Contactați un medic sau mergeți imediat la un spital dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Zebinix

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zebinix

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Zebinix. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Zebinix, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Zebinix și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a pleoapelor, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** (afectează până la 1 din 10 de persoane) sunt:

- instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- greață sau vărsături
- durere de cap
- diaree
- vedere dublă sau încețoșată
- dificultăți de concentrare
- lipsa energiei sau oboseala
- tremurături
- erupție trecătoare pe piele
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sodiului în sânge
- apetit scăzut pentru alimente
- dificultăți ale somnului
- dificultăți în coordonarea mișcărilor (ataxie)
- creștere în greutate.

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** (afectează până la 1 din 100 de persoane) sunt:

- lipsa îndemânării
- alergii
- constipație
- convulsii
- activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ scăderea concentrațiilor de hormoni tiroidieni (evidențiată prin analize de sânge), intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- probleme cu ficatul (cum sunt valori crescute ale enzimelor ficatului)
- tensiune arterială mare sau creștere severă a tensiunii arteriale
- tensiune arterială mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sărurilor (inclusiv a clorului) în sânge sau o micșorare a numărului de globule roșii
- deshidratare
- modificări ale mișcărilor ochilor, vedere neclară sau ochi roșii
- căzături
- arsuri termice
- memorie slabă sau uitare
- plâns, stare de depresie, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- agitație
- deficit de atenție/hiperactivitate

- iritabilitate
- schimbări ale dispoziției sau halucinații
- dificultăți de vorbire
- sângerarea nasului
- durere toracică anterioară
- furnicături și/sau amorțeală în oricare parte a corpului
- migrene
- senzație de arsură
- sensibilitate tactilă anormală
- tulburări ale mirosului
- zgomote în urechi
- dificultăți ale auzului
- umflarea picioarelor și brațelor
- arsuri la nivelul stomacului, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau uscăciune a gurii
- scaun ca păcura (închis la culoare)
- gingii inflamate sau dureri de dinți
- transpirație sau uscăciune a pielii
- senzație de mâncărime
- modificări ale pielii (de exemplu piele roșie)
- căderea părului
- infecție a tractului urinar
- stare generală de slăbiciune, stare de rău sau frisoane
- scăderea în greutate
- dureri musculare, durere la nivelul membrelor, slăbiciune musculară
- tulburări în metabolismul osos
- creșterea concentrației proteinelor osoase
- roșeață a feței, membre reci
- bătăi ale inimii mai rare sau neregulate
- senzația de somnolență extremă
- sedare
- tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- toxicitate provocată de medicament
- anxietate.

Reacțiile adverse **cu frecvență necunoscută** (care nu pot fi estimate din datele disponibile) sunt:

- scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinetire
- dureri acute de spate și în stomac (provocate de inflamația pancreasului)
- scăderea globulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor
- pete roșii de forma unor ținte sau zone circulare pe trunchi, care prezintă frecvent vezicule în interior, descuamarea pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, ochi înroșiți și umflați, și care pot fi precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- simptome inițial asemănătoare gripei, erupție trecătoare la nivelul feței urmată de erupție generalizată pe piele, temperatură corporală crescută, valori crescute ale enzimelor hepatice, anomalii sangvine (eozinofilie), mărirea ganglionilor limfatici, precum și afectarea altor organe (reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub denumirea de sindromul DRESS, sau sindromul hipersensibilității la medicament);
- reacție alergică gravă care cauzează umflarea feței, gâtului, mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor sau extremităților inferioare ale picioarelor
- urticarie (erupție pe piele cu mâncărime)
- letargie, confuzie, spasme musculare sau agravare semnificativă a convulsiilor (posibile simptome cauzate de valorile mici ale sodiului din sânge din cauza secreției inadecvate de ADH).

Folosirea Zebinix este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Au fost raportate cazuri de modificări ale metabolismului osos, cum sunt osteopenia și osteoporoza (subțierea oaselor) și fracturi, asociate cu medicamentele antiepileptice cu structură corelată, cum sunt carbamazepina și oxcarbazepina. Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă urmați un tratament antiepileptic de lungă durată, aveți istoric de osteoporoză sau luați steroizi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zebinix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zebinix

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 400 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Zebinix și conținutul ambalajului

Comprimatele Zebinix 400 mg sunt albe, circulare și biconvexe. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 400' și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de 11 mm.

Comprimatele sunt ambalate în blistere și în cutii din carton care conțin 7, 14 sau 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
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)

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

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

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

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Acest prospect a fost revizuit în {luna/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Zebinix 600 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix
3. Cum să luați Zebinix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zebinix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează

Zebinix conține substanța activă acetat de eslicarbazepină.

Zebinix face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Zebinix se folosește:

- de unul singur (monoterapie) la pacienți adulți cu epilepsie nou diagnosticată
- împreună cu alte medicamente (terapie adjuvantă) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, care suferă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Zebinix v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix

Nu luați Zebinix:

- dacă sunteți alergic la acetatul de eslicarbazepină, la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zebinix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

- dacă aveți vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, pleoapele, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice;

- dacă suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiență. Acestea pot indica valori scăzute de săruri în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu boală severă de rinichi.
- dacă aveți probleme cu ficatul. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu probleme severe ale ficatului.
- dacă luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, sau dacă aveți orice tulburări ale ritmului inimii.
- dacă suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Zebinix, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Zebinix pentru a evita leziunile accidentale, cum sunt căderile.

Aveți grijă deosebită când utilizați Zebinix:

În perioada ulterioară punerii pe piață, la unii pacienți tratați cu Zebinix au fost raportate reacții adverse severe la nivelul pielii și potențial letale, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS).

Dacă dezvoltăți o erupție gravă pe piele sau alte simptome la nivelul pielii (vezi pct. 4), încetați să luați Zebinix și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

La pacienții de origine thailandeză și chineză Han riscul reacțiilor grave la nivelul asociat cu administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi anticipat prin analiza unei probe de sânge la acești pacienți. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă această analiză de sânge este necesară înainte să vi se administreze Zebinix.

Copii

Zebinix nu trebuie administrat copiilor cu vârsta de cel mult 6 ani.

Zebinix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta în cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Zebinix sau Zebinix interferează cu efectul acestora. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Zebinix pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețală.
- contraceptivele orale (cum sunt pilulele contraceptive) deoarece Zebinix poate scădea eficacitatea acestora.
- simvastatină (un medicament folosit pentru scăderea valorilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- rosuvastatină, un medicament utilizat pentru scăderea valorilor colesterolului.
- anticoagulantul - warfarină.
- antidepresive de tip inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO).

- nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Zebinix, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vezi pct. ‘Sarcina și alăptarea’ pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Sarcina și alăptarea

Nu este recomandat să luați Zebinix dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Zebinix asupra sarcinii și a fătului.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe măsurile de contracepție și înainte de a rămâne gravidă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Există date limitate cu privire la utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere și probleme de dezvoltare neurologică (dezvoltarea creierului) la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice, în special dacă au luat mai multe medicamente antiepileptice în același timp.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să opriți utilizarea medicamentului până când nu discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Întreruperea medicației fără a fi consultat medicul poate cauza crize convulsive, care pot fi periculoase pentru dumneavoastră și pentru făt. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zebinix. Zebinix poate afecta acțiunea contraceptivelor hormonale cum este pilula contraceptivă (anticoncepțională) și poate reduce eficacitatea acestora la prevenirea sarcinii. Prin urmare, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Zebinix.

Dacă luați Zebinix în timpul sarcinii, și dumneavoastră și copilul dumneavoastră riscați să aveți probleme de sângerare, imediat după naștere. Este posibil ca medicul să vă administreze dumneavoastră și copilului dumneavoastră un medicament pentru a preveni aceste probleme.

Nu alăptați în timp ce luați Zebinix. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Zebinix

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza la începerea tratamentului

400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Zebinix, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi. Dacă luați Zebinix de unul singur, medicul dumneavoastră poate lua în considerare faptul că puteți avea ameliorări în cazul în care vi se administrează o doză de 1600 mg o dată pe zi.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Zebinix. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Zebinix nu este recomandat dacă aveți probleme severe ale rinichilor.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Dacă sunteți vârstnic și luați Zebinix de unul singur, doza de 1600 mg nu este adecvată pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza la începerea tratamentului

Doza inițială este 10 mg pe kg greutate corporală, administrată o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere.

Doza de întreținere

În funcție de răspunsul la Zebinix, doza poate fi crescută cu 10 mg pe kg greutate corporală, la intervale de una sau două săptămâni, până la 30 mg pe kg greutate corporală. Doza maximă este de 1200 mg.

Copii cu vârsta ≥ 60 kg

Copiiilor cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie să li se administreze aceeași doză ca la adulți.

Alte forme farmaceutice ale acestui medicament, cum este suspensia orală, pot fi mai adecvate pentru copii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Modul și calea de administrare

Zebinix este destinat administrării orale. Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Comprimatele Zebinix pot fi luate cu sau fără alimente.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg, puteți sfărâma comprimatul și îl puteți amesteca cu o cantitate mică de apă sau piure de mere, după care luați imediat întreaga doză.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Dacă luați mai mult Zebinix decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Zebinix, este posibil să riscați să aveți mai multe convulsii; sau, este posibil să simțiți că bătăile inimii sunt neregulate sau mai rapide. Contactați un medic sau mergeți imediat la un spital dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Zebinix

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zebinix

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Zebinix. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Zebinix, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Zebinix și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a pleoapelor, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- amețea sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** (afectează până la 1 din 10 de persoane) sunt:

- instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- greață sau vărsături
- durere de cap
- diaree
- vedere dublă sau încețoșată
- dificultăți de concentrare
- lipsa energiei sau oboseala
- tremurături
- erupție trecătoare pe piele
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sodiului în sânge
- apetit scăzut pentru alimente
- dificultăți ale somnului
- dificultăți în coordonarea mișcărilor (ataxie)
- creștere în greutate.

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** (afectează până la 1 din 100 de persoane) sunt:

- lipsa îndemânării
- alergie
- constipație
- convulsii
- activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ scăderea concentrațiilor de hormoni tiroidieni (evidențiată prin analize de sânge), intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- probleme cu ficatul (cum sunt valori crescute ale enzimelor ficatului)
- tensiune arterială mare sau creștere severă a tensiunii arteriale
- tensiune arterială mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sărurilor (inclusiv a clorului) în sânge sau o micșorare a numărului de globule roșii
- deshidratare
- modificări ale mișcărilor ochilor, vedere neclară sau ochi roșii
- căzături
- arsuri termice
- memorie slabă sau uitare
- plâns, stare de depresie, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- agitație
- deficit de atenție/hiperactivitate
- iritabilitate
- schimbări ale dispoziției sau halucinații
- dificultăți de vorbire
- sângerarea nasului

- durere toracică anterioară
- furnicături și/sau amorțeală în oricare parte a corpului
- migrene
- senzație de arsură
- sensibilitate tactilă anormală
- tulburări ale mirosului
- zgomote în urechi
- dificultăți ale auzului
- umflarea picioarelor și brațelor
- arsuri la nivelul stomacului, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau uscăciune a gurii
- scaun ca păcura (închis la culoare)
- gingii inflamate sau dureri de dinți
- transpirație sau uscăciune a pielii
- senzație de mâncărime
- modificări ale pielii (de exemplu piele roșie)
- căderea părului
- infecție a tractului urinar
- stare generală de slăbiciune, stare de rău sau frisoane
- scăderea în greutate
- dureri musculare, durere la nivelul membrelor, slăbiciune musculară
- tulburări în metabolismul osos
- creșterea concentrației proteinelor osoase
- roșeață a feței, membre reci
- bătăi ale inimii mai rare sau neregulate
- senzația de somnolență extremă
- sedare
- tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- toxicitate provocată de medicament;
- anxietate.

Reacțiile adverse **cu frecvență necunoscută** (care nu pot fi estimate din datele disponibile) sunt:

- scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinețire
- dureri acute de spate și în stomac (provocate de inflamația pancreasului)
- scăderea globulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor
- pete roșiatice de forma unor ținte sau zone circulare pe trunchi, care prezintă frecvent vezicule în interior, descumarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, ochi înroșiți și umflați, și care pot fi precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- simptome inițial asemănătoare gripei, erupție trecătoare la nivelul feței urmată de erupție generalizată pe piele, temperatură corporală crescută, valori crescute ale enzimelor hepatice, anomalii sangvine (eozinofilie), mărirea ganglionilor limfatici, precum și afectarea altor organe (reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub denumirea de sindromul DRESS, sau sindromul hipersensibilității la medicament);
- reacție alergică gravă care cauzează umflarea feței, gâtului, mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor sau extremităților inferioare ale picioarelor
- urticarie (erupție pe piele cu mâncărime)
- letargie, confuzie, spasme musculare sau agravare semnificativă a convulsiilor (posibile simptome cauzate de valorile mici ale sodiului din sânge din cauza secreției inadecvate de ADH).

Folosirea Zebinix este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Au fost raportate cazuri de modificări ale metabolismului osos, cum sunt osteopenia și osteoporoza (subțierea oaselor) și fracturi, asociate cu medicamentele antiepileptice cu structură corelată, cum sunt carbamazepina și oxcarbazepina. Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă urmați un tratament antiepileptic de lungă durată, aveți istoric de osteoporoză sau luați steroizi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zebinix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zebinix

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Zebinix și conținutul ambalajului

Comprimatele Zebinix 600 mg sunt albe și ovale. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 600' și cu linie mediană pe cealaltă față, cu lungime de 17,3 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimatele sunt ambalate în blistere și în cutii din carton care conțin 30 sau 60 de comprimate, precum și în flacoane din PEİD cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii din carton care conțin 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

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

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

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

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 00
(Portugália)

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Acest prospect a fost revizuit în {luna/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Zebinix 800 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix
3. Cum să luați Zebinix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zebinix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează

Zebinix conține substanța activă acetat de eslicarbazepină.

Zebinix face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Zebinix se folosește:

- de unul singur (monoterapie) la pacienți adulți cu epilepsie nou diagnosticată
- împreună cu alte medicamente (terapie adjuvantă) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, care suferă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Zebinix v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix

Nu luați Zebinix:

- dacă sunteți alergic la acetatul de eslicarbazepină, la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zebinix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

- dacă aveți vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, pleoapele, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice;

- dacă suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiență. Acestea pot indica valori scăzute de săruri în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu boală severă de rinichi.
- dacă aveți probleme cu ficatul. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu probleme severe ale ficatului.
- dacă luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, sau dacă aveți orice tulburări ale ritmului inimii.
- dacă suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Zebinix, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Zebinix pentru a evita leziunile accidentale, cum sunt căderile.

Aveți grijă deosebită când utilizați Zebinix:

În perioada ulterioară punerii pe piață, la unii pacienți tratați cu Zebinix au fost raportate reacții adverse severe la nivelul pielii și potențial letale, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS).

Dacă dezvoltăți o erupție gravă pe piele sau alte simptome la nivelul pielii (vezi pct. 4), încetați să luați Zebinix și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

La pacienții de origine thailandeză și chineză Han riscul reacțiilor grave la nivelul pielii asociat cu administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi anticipat prin analiza unei probe de sânge la acești pacienți. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă această analiză de sânge este necesară înainte să vi se administreze Zebinix.

Copii

Zebinix nu trebuie administrat copiilor cu vârsta de cel mult 6 ani.

Zebinix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta în cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Zebinix sau Zebinix interferează cu efectul acestora. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Zebinix pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețală.
- contraceptivele orale (cum sunt pilulele contraceptive) deoarece Zebinix poate scădea eficacitatea acestora.
- simvastatină (un medicament folosit pentru scăderea valorilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- rosuvastatină, un medicament utilizat pentru scăderea valorilor colesterolului.
- anticoagulantul - warfarină.

- antidepresive de tip inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO).
- nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Zebinix, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vezi pct. ‘Sarcina și alăptarea’ pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Sarcina și alăptarea

Nu este recomandat să luați Zebinix dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Zebinix asupra sarcinii și a fătului.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe măsurile de contracepție și înainte de a rămâne gravidă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Există date limitate cu privire la utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere și probleme de dezvoltare neurologică (dezvoltarea creierului) la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice, în special dacă au luat mai multe medicamente antiepileptice în același timp.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să opriți utilizarea medicamentului până când nu discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Întreruperea medicației fără a fi consultat medicul poate cauza crize convulsive, care pot fi periculoase pentru dumneavoastră și pentru făt. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zebinix. Zebinix poate afecta acțiunea contraceptivelor hormonale cum este pilula contraceptivă (anticoncepțională) și poate reduce eficacitatea acestora la prevenirea sarcinii. Prin urmare, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Zebinix.

Dacă luați Zebinix în timpul sarcinii, și dumneavoastră și copilul dumneavoastră riscați să aveți probleme de sângerare, imediat după naștere. Este posibil ca medicul să vă administreze dumneavoastră și copilului dumneavoastră un medicament pentru a preveni aceste probleme.

Nu alăptați în timp ce luați Zebinix. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Zebinix

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza la începerea tratamentului

400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Zebinix, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi. Dacă luați Zebinix de unul singur, medicul dumneavoastră poate lua în considerare faptul că puteți avea ameliorări în cazul în care vi se administrează o doză de 1600 mg o dată pe zi.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Zebinix. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Zebinix nu este recomandat dacă aveți probleme severe ale rinichilor.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Dacă sunteți vârstnic și luați Zebinix de unul singur, doza de 1600 mg nu este adecvată pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza la începerea tratamentului

Doza inițială este 10 mg pe kg greutate corporală, administrată o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere.

Doza de întreținere

În funcție de răspunsul la Zebinix, doza poate fi crescută cu 10 mg pe kg greutate corporală, la intervale de una sau două săptămâni, până la 30 mg pe kg greutate corporală. Doza maximă este de 1200 mg.

Copii cu vârsta ≥ 60 kg

Copiiilor cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie să li se administreze aceeași doză ca la adulți.

Alte forme farmaceutice ale acestui medicament, cum este suspensia orală, pot fi mai adecvate pentru copii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Modul și calea de administrare

Zebinix este destinat administrării orale. Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Comprimatele Zebinix pot fi luate cu sau fără alimente.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg, puteți sfărâma comprimatul și îl puteți amesteca cu o cantitate mică de apă sau piure de mere, după care luați imediat întreaga doză.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Dacă luați mai mult Zebinix decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Zebinix, este posibil să riscați să aveți mai multe convulsii; sau, este posibil să simțiți că bătăile inimii sunt neregulate sau mai rapide. Contactați un medic sau mergeți imediat la un spital dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Zebinix

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zebinix

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Zebinix. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Zebinix, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Zebinix și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- vezicule sau descuamare a pielii și/sau a membranelor mucoase, erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a pleoapelor, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** (afectează până la 1 din 10 de persoane) sunt:

- instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- greață sau vărsături
- durere de cap
- diaree
- vedere dublă sau încețoșată
- dificultăți de concentrare
- lipsa energiei sau oboseala
- tremurături
- erupție trecătoare pe piele
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sodiului în sânge
- apetit scăzut pentru alimente
- dificultăți ale somnului
- dificultăți în coordonarea mișcărilor (ataxie)
- creștere în greutate.

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** (afectează până la 1 din 100 de persoane) sunt:

- lipsa îndemânării
- alergii
- constipație
- convulsii
- activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ scăderea concentrațiilor de hormoni tiroidieni (evidențiată prin analize de sânge), intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- probleme cu ficatul (cum sunt valori crescute ale enzimelor ficatului)
- tensiune arterială mare sau creștere severă a tensiunii arteriale
- tensiune arterială mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sărurilor (inclusiv a clorului) în sânge sau o micșorare a numărului de globule roșii
- deshidratare
- modificări ale mișcărilor ochilor, vedere neclară sau ochi roșii
- căzături
- arsuri termice
- memorie slabă sau uitare
- plâns, stare de depresie, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- agitație
- deficit de atenție/hiperactivitate
- iritabilitate

- schimbări ale dispoziției sau halucinații
- dificultăți de vorbire
- sângerarea nasului
- durere toracică anterioară
- furnicături și/sau amorțeală în oricare parte a corpului
- migrene
- senzație de arsură
- sensibilitate tactilă anormală
- tulburări ale mirosului
- zgomote în urechi
- dificultăți ale auzului
- umflarea picioarelor și brațelor
- arsuri la nivelul stomacului, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau uscăciune a gurii
- scaun ca păcura (închis la culoare)
- gingii inflamate sau dureri de dinți
- transpirație sau uscăciune a pielii
- senzație de mâncărime
- modificări ale pielii (de exemplu piele roșie)
- căderea părului
- infecție a tractului urinar
- stare generală de slăbiciune, stare de rău sau frisoane
- scăderea în greutate
- dureri musculare, durere la nivelul membrelor, slăbiciune musculară
- tulburări în metabolismul osos
- creșterea concentrației proteinelor osoase
- roșeață a feței, membre reci
- bătăi ale inimii mai rare sau neregulate
- senzația de somnolență extremă
- sedare
- tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- toxicitate provocată de medicament;
- anxietate.

Reacțiile adverse **cu frecvență necunoscută** (care nu pot fi estimate din datele disponibile) sunt:

- scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinetire
- dureri acute de spate și în stomac (provocate de inflamația pancreasului)
- scăderea globulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor
- pete roșiatice de forma unor ținte sau zone circulare pe trunchi, care prezintă frecvent vezicule în interior, descuamarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, ochi înroșiți și umflați, și care pot fi precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- simptome inițial asemănătoare gripei, erupție trecătoare la nivelul feței urmată de erupție generalizată pe piele, temperatură corporală crescută, valori crescute ale enzimelor hepatice, anomalii sangvine (eozinofilie), mărirea ganglionilor limfatici, precum și afectarea altor organe (reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub denumirea de sindromul DRESS, sau sindromul hipersensibilității la medicament);
- reacție alergică gravă care cauzează umflarea feței, gâtului, mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor sau extremităților inferioare ale picioarelor
- urticarie (erupție pe piele cu mâncărime)
- letargie, confuzie, spasme musculare sau agravare semnificativă a convulsiilor (posibile simptome cauzate de valorile mici ale sodiului din sânge din cauza secreției inadecvate de ADH).

Folosirea Zebinix este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Au fost raportate cazuri de modificări ale metabolismului osos, cum sunt osteopenia și osteoporoza (subțierea oaselor) și fracturi, asociate cu medicamentele antiepileptice cu structură corelată, cum sunt carbamazepina și oxcarbazepina. Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă urmați un tratament antiepileptic de lungă durată, aveți istoric de osteoporoză sau luați steroizi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zebinix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zebinix

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Zebinix și conținutul ambalajului

Comprimatele Zebinix 800 mg sunt albe și ovale. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 800' și cu linie mediană pe cealaltă față, cu lungime de 19 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimatele sunt ambalate în blistere în cutii din carton care conțin 20, 30, 60 sau 90 de comprimate sau ambalaje colective care conține 180 (2x90) comprimate, precum și în flacoane din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii din carton care conțin 90 de comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Zebinix 50 mg/ml suspensie orală

Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix
3. Cum să luați Zebinix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zebinix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zebinix și pentru ce se utilizează

Zebinix conține substanța activă acetat de eslicarbazepină.

Zebinix face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Zebinix se folosește:

- de unul singur (monoterapie) la pacienți adulți cu epilepsie nou diagnosticată
- împreună cu alte medicamente (terapie adjuvantă) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, care suferă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Zebinix v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zebinix

Nu luați Zebinix:

- dacă sunteți alergic la acetatul de eslicarbazepină, la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zebinix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

- dacă aveți vezicule sau descumare a pielii și/sau a membranelor mucoase, o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, pleoapele, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice;

- dacă suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiență. Acestea pot indica valori scăzute de săruri în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu boală severă de rinichi.
- dacă aveți probleme cu ficatul. Zebinix nu este recomandat la pacienții cu probleme severe ale ficatului.
- dacă luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, sau dacă aveți orice tulburări ale ritmului inimii.
- dacă suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Zebinix, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Zebinix pentru a evita leziunile accidentale, cum sunt căderile.

Aveți grijă deosebită când utilizați Zebinix:

În perioada ulterioară punerii pe piață, la unii pacienți tratați cu Zebinix au fost raportate reacții adverse severe la nivelul pielii și potențial letale, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS).

Dacă dezvoltăți o erupție gravă pe piele sau alte simptome la nivelul pielii (vezi pct. 4), încetați să luați Zebinix și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

La pacienții de origine thailandeză și chineză Han riscul reacțiilor grave la nivelul pielii asociat cu administrarea carbamazepinei sau a compușilor chimici asociați cu aceasta poate fi anticipat prin analiza unei probe de sânge la acești pacienți. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă această analiză de sânge este necesară înainte să vi se administreze Zebinix.

Copii

Zebinix nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 6 ani.

Zebinix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta în cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Zebinix sau Zebinix interferează cu efectul acestora. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Zebinix pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețală.
- contraceptivele orale (cum sunt pilulele contraceptive) deoarece Zebinix poate scădea eficacitatea acestora.
- simvastatină (un medicament folosit pentru scăderea valorilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- rosuvastatină, un medicament utilizat pentru scăderea valorilor colesterolului.
- anticoagulantul - warfarină.

- antidepresive de tip inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO).
- nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Zebinix, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vezi pct. ‘Sarcina și alăptarea’ pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Sarcina și alăptarea

Nu este recomandat să luați Zebinix dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Zebinix asupra sarcinii și a fătului.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe măsurile de contracepție și înainte de a rămâne gravidă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Există date limitate cu privire la utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere și probleme de dezvoltare neurologică (dezvoltarea creierului) la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice, în special dacă au luat mai multe medicamente antiepileptice în același timp.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să opriți utilizarea medicamentului până când nu discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Întreruperea medicației fără a fi consultat medicul poate cauza crize convulsive, care pot fi periculoase pentru dumneavoastră și pentru făt. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă modifice tratamentul.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zebinix. Zebinix poate afecta acțiunea contraceptivelor hormonale cum este pilula contraceptivă (anticoncepțională) și poate reduce eficacitatea acestora la prevenirea sarcinii. Prin urmare, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Zebinix.

Dacă luați Zebinix în timpul sarcinii, și dumneavoastră și copilul dumneavoastră riscați să aveți probleme de sângerare, imediat după naștere. Este posibil ca medicul să vă administreze dumneavoastră și copilului dumneavoastră un medicament pentru a preveni aceste probleme.

Nu alăptați în timp ce luați Zebinix. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zebinix vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Zebinix conține parahidroxibenzoat de metil (E218) și sulfiți

Zebinix suspensie orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate provoca reacții alergice (posibil întârziate) și sulfiți, care rareori pot provoca reacții de hipersensibilitate severă și bronhospasm.

3. Cum să luați Zebinix

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza la începerea tratamentului

400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Zebinix, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi. Dacă luați Zebinix de unul singur, medicul dumneavoastră poate lua în considerare faptul că puteți avea ameliorări în cazul în care vi se administrează o doză de 1600 mg o dată pe zi

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Zebinix. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Zebinix nu este recomandat dacă aveți probleme severe ale rinichilor.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Dacă sunteți vârstnic și luați Zebinix de unul singur, doza de 1600 mg nu este adecvată pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza la începerea tratamentului

Doza inițială este 10 mg pe kg greutate corporală, administrată o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere.

Doza de întreținere

În funcție de răspunsul la Zebinix, doza poate fi crescută cu 10 mg pe kg greutate corporală, la intervale de una sau două săptămâni, până la 30 mg pe kg greutate corporală. Doza maximă este de 1200 mg.

Copii cu vârsta ≥ 60 kg

Copiiilor cu greutate corporală de cel puțin 60 kg trebuie să li se administreze aceeași doză ca la adulți.

Alte forme farmaceutice ale acestui medicament, cum este suspensia orală, pot fi mai adecvate pentru copii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Modul și calea de administrare

Zebinix este destinat administrării orale.

Zebinix suspensie orală poate fi luat cu sau fără alimente.

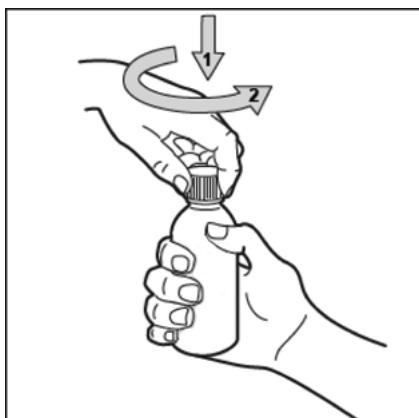
Agitați temeinic înainte de utilizare.

Pentru administrarea medicamentului, utilizați întotdeauna seringă pentru administrare orală furnizată.

Instrucțiuni de utilizare:

Pasul 1. Scoateți flaconul, seringă pentru administrare orală și adaptatorul pentru flacon din cutie.

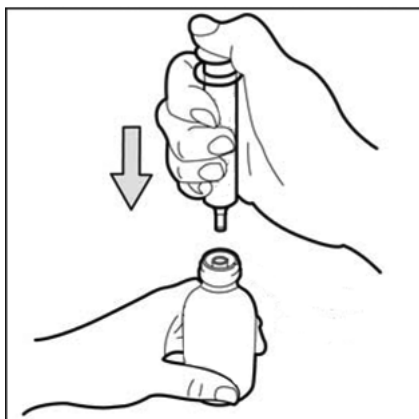
Pasul 2. Agitați flaconul timp de cel puțin 10 secunde și desfaceți sistemul de închidere securizat pentru copii, trăgându-l în jos și răsucindu-l în sens antiorar (la stânga).



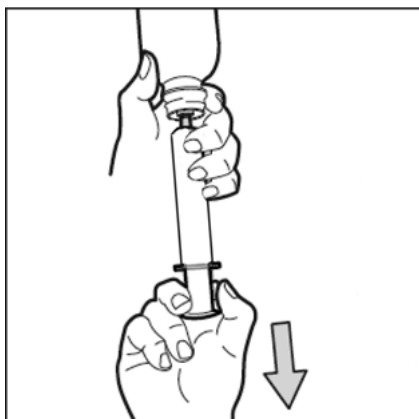
Pasul 3. Introduceți adaptatorul pentru flacon în deschiderea flaconului. Poate fi necesară aplicarea unei ușoare presiuni pentru a-l introduce bine. După introducere, adaptatorul pentru flacon nu trebuie îndepărtat din acesta. Flaconul poate fi închis cu dopul, având adaptatorul pentru flacon încă introdus.



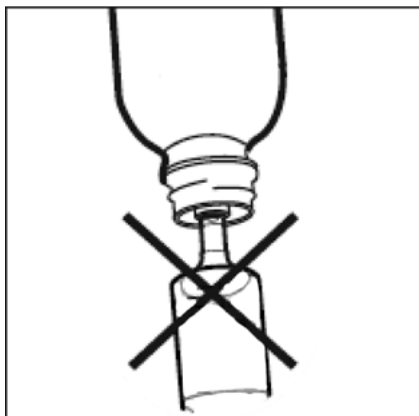
Pasul 4. Pentru a facilita administrarea, trebuie să marcați volumul dorit în seringă, deplasând pistonul. Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în deschiderea adaptatorului pentru flacon, menținând flaconul în poziție verticală. Apăsați pistonul până la capăt. Acest lucru va produce presiune în flacon, facilitând dozarea suspensiei, care va trece din flacon în seringă pentru administrare orală.



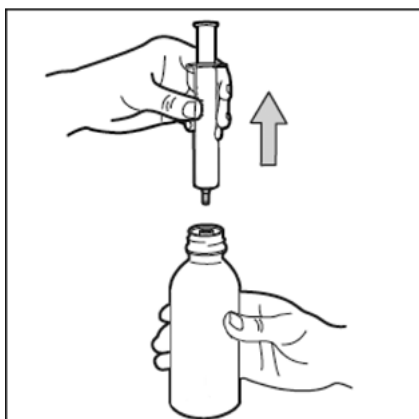
Pasul 5: Răsturnați flaconul, menținând seringă pentru administrare orală pe loc. Trageți ușor de pistonul seringii orale până la volumul dorit.



Pasul 6: Dacă vedeți orice bule de aer în seringă pentru administrare orală, împingeți pistonul în sus, atât cât este suficient pentru a împinge complet în afară orice bule mari de aer. Împingeți pistonul înapoi în jos, până la doza prescrisă de către medicul dumneavoastră.



Pasul 7: Întoarceți flaconul în sus și scoateți întreaga seringă pentru administrare orală din flacon. Aveți grijă să nu împingeți pistonul în jos atunci când scoateți seringă pentru administrare orală din flacon.



Pasul 8. Puneți la loc dopul flaconului răsucindu-l în sens orar (spre dreapta).



Pasul 9. Introduceți seringă pentru administrare orală în interiorul gurii, la nivelul părții interne a obrazului. Apăsați ușor pistonul pentru a elibera Zebinix în gură.

Pasul 10: După fiecare administrare, clătiți seringă pentru administrare orală într-un pahar cu apă curată. Repetați procesul de spălare de 3 ori.

Păstrați flaconul și seringă pentru administrare orală în cutie până la următoarea utilizare.

Dacă luați mai mult Zebinix decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Zebinix, este posibil să riscați să aveți mai multe convulsii; sau, este posibil să simțiți că bătăile inimii sunt neregulate sau mai rapide. Contactați un medic sau mergeți imediat la un spital dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Zebinix

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zebinix

Nu încetați brusc să luați suspensia orală. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Zebinix. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Zebinix, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Zebinix și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- vezicule sau descumare a pielii și/sau a membranelor mucoase, erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a pleoapelor, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** (afectează până la 1 din 10 de persoane) sunt:

- instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- greață sau vărsături
- durere de cap
- diaree
- vedere dublă sau încetoșată
- dificultăți de concentrare
- lipsa energiei sau oboseala
- tremurături
- erupție trecătoare pe piele
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sodiului în sânge
- apetit scăzut pentru alimente
- dificultăți ale somnului
- dificultăți în coordonarea mișcărilor (ataxie)
- creștere în greutate.

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** (afectează până la 1 din 100 de persoane) sunt:

- lipsa îndemânării
- alergii
- constipație
- convulsii
- activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ scăderea concentrațiilor de hormoni tiroidieni (evidențiată prin analize de sânge), intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- probleme cu ficatul (cum sunt valori crescute ale enzimelor ficatului)
- tensiune arterială mare sau creștere severă a tensiunii arteriale
- tensiune arterială mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- analizele de sânge indică o valoare scăzută a sărurilor (inclusiv a clorului) în sânge sau o micșorare a numărului de globule roșii
- deshidratare
- modificări ale mișcărilor ochilor, vedere neclară sau ochi roșii
- căzături
- arsuri termice
- memorie slabă sau uitare
- plâns, stare de depresie, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- agitație
- deficit de atenție/hiperactivitate
- iritabilitate
- schimbări ale dispoziției sau halucinații
- dificultăți de vorbire
- sângerarea nasului
- durere toracică anterioară
- furnicături și/sau amorțeală în oricare parte a corpului
- migrene
- senzație de arsură
- sensibilitate tactilă anormală
- tulburări ale mirosului
- zgomote în urechi
- dificultăți ale auzului
- umflarea picioarelor și brațelor

- arsuri la nivelul stomacului, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau uscăciune a gurii
- scaun ca păcura (închis la culoare)
- gingii inflamate sau dureri de dinți
- transpirație sau uscăciune a pielii
- senzație de mâncărime
- modificări ale pielii (de exemplu piele roșie)
- căderea părului
- infecție a tractului urinar
- stare generală de slăbiciune, stare de rău sau frisoane
- scăderea în greutate
- dureri musculare, durere la nivelul membrelor, slăbiciune musculară
- tulburări în metabolismul osos
- creșterea concentrației proteinelor osoase
- roșeață a feței, membre reci
- bătăi ale inimii mai rare sau neregulate
- senzația de somnolență extremă
- sedare
- tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe
- toxicitate provocată de medicament
- anxietate.

Reacțiile adverse **cu frecvență necunoscută** (care nu pot fi estimate din datele disponibile) sunt:

- scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinetire
- dureri acute de spate și în stomac (provocate de inflamația pancreasului)
- scăderea globulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor
- pete roșiate de forma unor ținte sau zone circulare pe trunchi, care prezintă frecvent vezicule în interior, descumarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, ochi înroșiți și umflați, și care pot fi precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- simptome inițial asemănătoare gripei, erupție trecătoare la nivelul feței urmată de erupție generalizată pe piele, temperatură corporală crescută, valori crescute ale enzimelor hepatice, anomalii sangvine (eozinofilie), mărirea ganglionilor limfatici, precum și afectarea altor organe (reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub denumirea de sindromul DRESS, sau sindromul hipersensibilității la medicament);
- reacție alergică gravă care cauzează umflarea feței, gâtului, mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor sau extremităților inferioare ale picioarelor
- urticarie (erupție pe piele cu mâncărime)
- letargie, confuzie, spasme musculare sau agravare semnificativă a convulsiilor (posibile simptome cauzate de valorile mici ale sodiului din sânge din cauza secreției inadecvate de ADH).

Folosirea Zebinix este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Au fost raportate cazuri de modificări ale metabolismului osos, cum sunt osteopenia și osteoporoza (subțierea oaselor) și fracturi, asociate cu medicamentele antiepileptice cu structură corelată, cum sunt carbamazepina și oxcarbazepina. Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă urmați un tratament antiepileptic de lungă durată, aveți istoric de osteoporoză sau luați steroizi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zebinix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După deschiderea flaconului, acesta nu trebuie utilizat pentru mai mult de 2 luni.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zebinix

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare ml de suspensie orală conține acetat de eslicarbazepină 50 mg.
- Celelalte componente sunt gumă de xantan (E415), macrogol-100 stearat, parahidroxibenzoat de metil (E218), zaharină sodică (E954), aromă artificială tutti-frutti (conține maltodextrină, propilenglicol, arome naturale și artificiale și gumă de acacia (E414), aromă de mascare (conține propilenglicol, apă și aromă naturală și artificială) și apă purificată.

Cum arată Zebinix și conținutul ambalajului

Zebinix 50 mg/ml este o suspensie orală aproape albă până la albă.

Suspensia orală este ambalată în flacoane din sticlă de culoarea chihlimbarului, cu sistem de închidere din PEÎD, securizat pentru copii, care conțin 200 ml suspensie orală, incluse în cutii din carton. Fiecare cutie de carton conține o seringă gradată de 10 ml din polipropilenă, și un adaptor copolimeric pentru flacon prin presare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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)

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.