

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Zebinix 800 mg comprimidos. Zebinix 200 mg comprimidos. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Zebinix 800 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina. Zebinix 200 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de cetato de eslicarbazepina. Excipientes con efecto conocido: Cada ml de suspensión oral contiene 2,0 mg de metil parahidroxibenzoato (E218) y aproximadamente 0,00001 mg de sulfitos. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes.

**FORMA FARMACÉUTICA:** Zebinix 800 mg comprimidos: Comprimido. Comprimidos oblongos, con una longitud de 19 mm, de color blanco, con la leyenda “ESL 800” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. Zebinix 200 mg comprimidos: Comprimido. Comprimidos oblongos, con una longitud de 11 mm, de color blanco, con la leyenda “ESL 200” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: Suspensión oral. Suspensión blanca a blanquecina.

**DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Zebinix está indicado en: monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada; terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

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

**Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

**Insuficiencia renal:** El tratamiento con Zebinix de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL<sub>CR</sub>) de la siguiente manera: CL<sub>CR</sub> >60 ml/min: no se requiere ajuste de la dosis. CL<sub>CR</sub> 30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual. CL<sub>CR</sub> <30 ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

**Insuficiencia hepática:** No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

**Población pediátrica: Niños mayores de 6 años de edad:** La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

**Niños con un peso corporal de  $\geq 60$  kg:** Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en la sección Reacciones adversas pero no se puede realizar una recomendación posológica.

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

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

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

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

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

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

**Reacciones cutáneas** En el 1,2% del total de la población tratada con Zebinix en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Zebinix. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo. En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Zebinix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con Zebinix no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

**Alelo HLA-B\*1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas** Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B\*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B\*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B\*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B \* 1502.

**Alelo HLA-A\*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses** Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A\*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A\* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A\* 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa. La presencia del alelo HLA-A\* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%. No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A\* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados. Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A\* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los

beneficios superen a los potenciales riesgos. **Hiponatremia** Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Zebinix. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina. **Intervalo PR** Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR. **Insuficiencia renal** Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección Posología y forma de administración). No se recomienda el uso en pacientes con  $CL_{CR} < 30$  ml/min debido a la escasez de datos. **Insuficiencia hepática** Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Zebinix 50 mg/ml suspensión oral:** Zebinix suspensión oral contiene metil parahidroxibenzoato (E218) lo que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Zenibix suspensión oral contiene sulfitos que raramente pueden provocar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Zebinix, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Zebinix justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Zebinix. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína). **Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos:** **Carbamazepina** En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina. **Fenitoína** En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína. **Lamotrigina** La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos. **Topiramato** En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis. **Valproato y levetiracetam** Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción. **Oxcarbazepina** No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos. **Otros medicamentos:** **Anticonceptivos orales** La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Zebinix, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). **Simvastatina** Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. **Rosuvastatina** Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol). **Warfarina** La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina. **Digoxina** Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora. **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo. Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.** Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3% en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o

están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto. Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados. Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo. Mujeres en edad fértil / anticoncepción. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo. Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina. Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción). El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas. Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Zebinix. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal. Vigilancia y prevención Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico. En el neonato Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato. Lactancia Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Fertilidad No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Zebinix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada. **Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad** En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Los riesgos que se han identificado para Zebinix son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento. En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Zebinix se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación. Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Zebinix en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

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

<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones, bradicardia	
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis, dolor torácico	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Trastornos hepáticos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Infección de las vías urinarias	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	

<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			<b>Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica</b>	
---	--	--	--	--

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: *Trastornos oculares y del sistema nervioso* En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. *Intervalo PR* El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia). *Reacciones adversas de clase* No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado. *Población pediátrica* En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%). El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Zebinix en niños de 6 años o menores. El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea, erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica. Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **Sobredosis:** Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Zebinix 800 mg comprimidos y Zebinix 200 mg comprimidos: Povidona K 29/32. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: Goma xantana (E415). Estearato de macrogol 100. Parahidroxibenzoato de metilo (E218). Sacarina sódica (E954). Saborizante artificial de Tutti-Frutti (contiene maldodextrina, propilenglicol, saborizante natural y artificial, y goma arábiga (E414). Enmascaramiento del sabor (contiene propilenglicol, agua y aromatizante natural y artificial). Agua purificada. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** Zebinix 800 mg comprimidos: 5 años. Zebinix 200 mg comprimidos: 4 años. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: 3 años. Tras la primera apertura: 2 meses. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Zebinix 800 mg comprimidos: Blísters de Aluminio/Aluminio o PVC/Aluminio, embalados en cajas de cartón de 20, 30, 60 o 90 comprimidos y en envases múltiples con 180 (2 envases de 90) comprimidos. Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, envasados en cajas de cartón de 90 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Zebinix 200 mg comprimidos: Blísters de PVC/Aluminio, embalados en cajas de cartón de 20 o 60 comprimidos. Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, envasados en cajas de cartón de 60 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: Frascos de cristal de color ambar con cierre de seguridad de HDPE a prueba de niños, que contienen 200 ml de suspensión oral, envasados en cajas de cartón. Cada caja de cartón contiene una jeringa graduada de polipropileno, de 10 ml, con graduaciones de 0,2ml, y un adaptador de copolímero para el frasco. **Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado – Portugal. Teléfono: +351 22 986 61 00. Fax: +351 22 986 61 99. correo electrónico: [info@bial.com](mailto:info@bial.com). **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Zebinix 800 mg comprimidos: EU/1/09/514/012-020. EU/1/09/514/025-026 Zebinix 200 mg comprimidos: EU/1/09/514/021-023. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: EU/1/09/514/024. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 21 Abril 2009. Fecha de la última renovación: 22 enero 2014. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 12/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratorios BIAL, S.A., C/ Alcalá 265, Edificio 2, Planta 2, 28027 Madrid - ESPAÑA. **PRESENTACIONES Y PRECIOS:** Zebinix 800 mg comprimidos, envase con 30 comprimidos: P.V.P. IVA: 102,28 €. Zebinix 200 mg comprimidos, envase con 60 comprimidos: P.V.P. IVA: 51,14 €. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral, envase de 200 ml: P.V.P. IVA: 46,08 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Zebinix 800 mg comprimidos: Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. Zebinix 200 mg comprimidos: Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. Zebinix 50 mg/ml suspensión oral: Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.

#### Zebinix®: Registro de embarazo

Para poder proporcionar información sobre los efectos en el útero debidos a la exposición de ZEBINIX®, se aconseja a los facultativos que inscriban en el registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazo (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP) a las pacientes embarazadas que tomen ZEBINIX®. Para más información: <http://www.eurapinternational.org/>. BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A. patrocina el EURAP Pregnancy Registry para ampliar el conocimiento científico sobre seguridad y resultados en mujeres embarazadas tratadas con fármacos antiepilépticos, incluyendo Acetato de Eslicarbazepina (ZEBINIX®), y para responder al requerimiento del Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) para disponer de datos de seguridad en el embarazo.