

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 200 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

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

Compromisso renal

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

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias

alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso Hepático

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

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

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

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

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

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

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

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

Substituição de formulações

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

4.3 Contraindicações

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

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

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

Doenças do sistema nervoso

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

Outras advertências e precauções

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%. Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao

mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

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

Fenitoína

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

Lamotrigina

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

Topiramato

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

Valproato e levetiracetam

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

Oxcarbazepina

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

Outros medicamentos

Contraceptivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao

levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

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

Rosuvastatina

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

Varfarina

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

Digoxina

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

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

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

Gravidez

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

Monitorização e prevenção

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

Na criança recém-nascida

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

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

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

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

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersônia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Afeções oculares e doenças do sistema nervoso

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

Intervalo PR

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

Reações adversas relacionadas com a classe

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

População adulta

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

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

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

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

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p = 0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p = 0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose. Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p = 0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não

seja estatisticamente significativa ($p=0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305 foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/dia). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p=0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

Linearidade/não-linearidade

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

Idosos (com mais de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

Sexo

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

População pediátrica

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

Crianças com 6 anos ou menos

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

Crianças com mais de 6 anos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Estudos em animais jovens

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/09/514/021-023

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

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 400 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

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

Compromisso renal

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

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

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

Crianças com peso superior a ≥60 kg

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

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

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

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

Substituição de formulações

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

4.3 Contraindicações

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

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

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

tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Doenças do sistema nervoso

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

Outras advertências e precauções

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%. Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso Hepático

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao

mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

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

Fenitoína

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

Lamotrigina

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

Topiramato

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

Valproato e levetiracetam

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

Oxcarbazepina

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

Outros medicamentos

Contraceptivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por

consequente, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

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

Rosuvastatina

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

Varfarina

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

Digoxina

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

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

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

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver Fertilidade). Se as mulheres a tomar acetato de

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

Monitorização e prevenção

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

Na criança recém-nascida

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

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

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

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

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, Leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersônia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacúsia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	

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

Descrição das reações adversas seleccionadas

Afeções oculares e doenças do sistema nervoso

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

Intervalo PR

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

Reações adversas relacionadas com a classe

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

População adulta

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

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

um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

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

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

Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

Linearidade/não-linearidade

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

Idosos (com mais de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

Sexo

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

População pediátrica

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

Crianças com 6 anos ou menos

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

Crianças com mais de 6 anos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Estudos em animais jovens

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/09/514/001-006

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

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 600 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

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

Compromisso renal

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

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias

alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

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

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

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

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

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

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

Substituição de formulações

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

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

Doenças do sistema nervoso

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

Outras advertências e precauções

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A presença do alelo HLA-A*3101 pode aumentar o risco de reações cutâneas induzidas pela carbamazepina (sobretudo menos severas) de 5.0% na população em geral até 26.0% entre os indivíduos de ascendência europeia, enquanto a sua ausência pode reduzir o risco de 5.0% para 3.8%. Não há dados suficientes que suportem a recomendação para o rastreio do HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas. Se se souber que doentes descendentes de Europeus ou de origem Japonesa são positivos para o alelo HLA-A*3101, o uso da carbamazepina ou substâncias ativas quimicamente relacionadas pode ser considerado caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao

mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

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

Fenitoína

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

Lamotrigina

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

Topiramato

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

Valproato e levetiracetam

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

Oxcarbazepina

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

Outros medicamentos

Contraceptivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao

levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

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

Rosuvastatina

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

Varfarina

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

Digoxina

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

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

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

Gravidez

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

Monitorização e prevenção

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

Na criança recém-nascida

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

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

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

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

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas,patia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersônia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Afeções oculares e doenças do sistema nervoso

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

Intervalo PR

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

Reações adversas relacionadas com a classe

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

População adulta

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

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

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

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

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

Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p = 0,4759$). A redução da média dos mínimos quadrados na frequência padronizada de crises foi também superior no grupo tratado com acetato de eslicarbazepina (-24,4% *versus* -10,5%), ainda que a diferença de 13,9% não seja estatisticamente significativa ($p = 0,1040$). 39% dos doentes no estudo 305

foram sujeitos a titulação até à dose máxima possível (30 mg/kg/dia). De entre estes, excluindo os doentes com 6 anos ou menos, o número de respondedores foi de 14 (48,3%) doentes no grupo do acetato de eslicarbazepina e 11 (30,6%) no grupo do placebo, ($p=0,1514$). Apesar da robustez destas análises *post-hoc* de subgrupos ser limitada, os dados obtidos sugerem a existência de um aumento do efeito dependente da idade e da dose.

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

Linearidade/não-linearidade

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

Idosos (com mais de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

Sexo

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

População pediátrica

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

Crianças com 6 anos ou menos

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

Crianças com mais de 6 anos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Estudos em animais jovens

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/09/514/007-011

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

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 800 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

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

Compromisso renal

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

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: dose inicial de 200 mg (ou 5 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) uma vez por dia ou 400 mg (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade) em dias

alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia (ou 10 mg/kg em crianças com mais de 6 anos de idade). Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

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

Crianças com peso superior a ≥ 60 kg

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

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

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

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

Substituição de formulações

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

4.3 Contraindicações

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

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

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

Doenças do sistema nervoso

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

Outras advertências e precauções

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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

Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

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

Fenitoína

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

Lamotrigina

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

Topiramato

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

Valproato e levetiracetam

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

Oxcarbazepina

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

Outros medicamentos

Contraceptivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento

com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

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

Rosuvastatina

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

Varfarina

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

Digoxina

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

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

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

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver Fertilidade). Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Zebinix deve ser

cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

Monitorização e prevenção

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

Na criança recém-nascida

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

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

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

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

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	

Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacúsia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações cutâneas, prurido, dermatite alérgica	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), angioedema, urticária.
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo			Mialgia, alteração metabólica óssea, fraqueza muscular, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Infeção do trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local da administração		Fadiga, alterações da marcha, astenia	Mal-estar, arrepios, edema periférico	

Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Redução da pressão arterial, diminuição do peso, aumento da pressão arterial, redução dos níveis de sódio no sangue, cloretemia anormal diminuída, osteocalcina aumentada, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento das transaminases	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Intoxicação medicamentosa, queda, queimadura térmica	

Descrição das reações adversas selecionadas

Afecções oculares e doenças do sistema nervoso

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

Intervalo PR

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

Reações adversas relacionadas com a classe

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

População adulta

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

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

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

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

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

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

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

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

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

Dos 183 doentes que completaram as partes I e II do estudo, 152 doentes foram envolvidos na parte III. Destes, 65 doentes receberam ESL e 87 doentes receberam placebo durante a parte de dupla-

ocultação do estudo. 14 doentes (9.2%) completaram a fase aberta do tratamento com ESL até à parte V. A razão mais frequente para descontinuação durante qualquer parte do estudo foi por pedido do promotor (30 doentes na parte III [19.7% dos doentes que entraram na parte III], 9 na parte IV [9.6% dos doentes que entraram na parte IV], e 43 na parte V [64.2% dos doentes que entraram na Parte V]).

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

Linearidade/não-linearidade

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

Idosos (com mais de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

Sexo

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

População pediátrica

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

Crianças com 6 anos ou menos

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

Crianças com mais de 6 anos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito

principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

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

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

Estudos em animais jovens

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K29/32
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

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

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zebinix 50 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão esbranquiçada a branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zebinix é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

Populações especiais

Idosos (com mais de 65 anos de idade)

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

Compromisso renal

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

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: não é necessário ajuste da dose.

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Crianças com mais de 6 anos de idade

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

Crianças com peso superior a ≥60 kg

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

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

Modo de administração

Via oral.

Zebinix pode ser tomado com e sem alimentos.

Substituição entre formulações

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

4.3 Contraindicações

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

Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

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

Doenças do sistema nervoso

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

Outras advertências e precauções

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em 1,5% dos doentes tratados com Zebinix. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina, carbamazepina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, o acetato de eslicarbazepina deverá ser descontinuado.

Intervalo PR

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4 (por ex. Sinvastatina). Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com acetato de eslicarbazepina. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação

através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Zebinix ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Zebinix está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Zebinix. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19 (ex. Fenitoína).

Interações com outros medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina

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

Fenitoína

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

Lamotrigina

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

Topiramato

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

Valproato e levetiracetam

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

Oxcarbazepina

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

Outros medicamentos

Contraceptivos orais

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao

levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Zebinix, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.6).

Sinvastatina

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

Rosuvastatina

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

Varfarina

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

Digoxina

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

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

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

Gravidez

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

Monitorização e prevenção

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

Na criança recém-nascida

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

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

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

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

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia, perda de apetite	Desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocloremia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Perturbações psicóticas, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, ansiedade	

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, sonolência	Cefaleia, perturbação da atenção, tremores, ataxia, alterações do equilíbrio	Dificuldade de coordenação, deterioração da memória, amnésia, hipersônia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsão, neuropatia periférica, nistagmo, alterações do discurso, disartria, sensação de ardor, parestesia, enxaqueca	
Afeções oculares		Diplopia, visão turva	Insuficiência visual, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	Hipoacusia, zumbido	
Cardiopatias			Palpitações, bradicardia	
Vasculopatias			Hipertensão (incluindo crise hipertensiva), hipotensão, hipotensão ortostática, afrontamento, extremidades frias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxis, dor torácica	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, diarreia	Obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, gengivite, melenas, odontalgia	Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Doença hepática	

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Afecções oculares e doenças do sistema nervoso

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

Intervalo PR

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

Reações adversas relacionadas com a classe

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

População adulta

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

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

um aumento adicional do risco para 0,11 com carbamazepina e 0,19 com acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$), no final do período de 1 ano.

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

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

No período de dupla ocultação do estudo de fase III, a redução da média dos mínimos quadrados relativamente à frequência padronizada de crises com acetato de eslicarbazepina (-18,1% *versus baseline*) foi diferente da obtida com o placebo (-8,6% *versus baseline*), mas estatisticamente não significativa ($p=0,2490$). O número de respondedores foi de 41 doentes (30,6%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 40 doentes (31,0%) no grupo do placebo, com uma diferença estatisticamente não significativa ($p=0,9017$). Foram realizadas análises *post-hoc* de subgrupos do estudo de fase III em grupos etários a partir dos 6 anos e por dose. Relativamente às crianças com mais de 6 anos, o número de respondedores foi de 36 doentes (35,0%) no grupo do acetato de eslicarbazepina em comparação com 29 doentes (30,2%) no grupo do placebo ($p=0,4759$). A redução

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

Linearidade/não-linearidade

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

Idosos (com mais de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

Sexo

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

População pediátrica

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

Crianças com 6 anos ou menos

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

Crianças com mais de 6 anos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Estudos em animais jovens

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana (E415)
Estearato de macrogol 100
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Sacarina sódica (E954)
Aroma artificial a Tutti-Frutti (contém maltodextrina, propilenoglicol, aroma natural e artificial e goma arábica (E414))
Aroma mascarador (contém propilenoglicol, água e aroma natural e artificial)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após primeira abertura: 2 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro âmbar tipo III com fecho de polietileno de alta densidade (HDPE) resistente à abertura por crianças, com 200 ml de suspensão oral, dentro de embalagem de cartão. Cada embalagem contém uma seringa graduada de polipropileno de 10 ml com graduação a cada 0,2 ml, e um adaptador de plástico para o frasco .

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/09/514/024

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

Data da primeira autorização: 21 Abril 2009

Data da última renovação: 22 Janeiro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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