

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs d'une longueur de 11 mm, de forme oblongue portant la mention « ESL 200 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1

Zebinix est indiqué:

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée;
- en association chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir rubrique 5.1)

Populations particulières

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1 600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.

Insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de

6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir rubrique 5.1).

Enfants pesant 60 kg ou plus

Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients qui n'arrivent pas à avaler les comprimés entiers peuvent les écraser et les mélanger à de l'eau ou à des aliments semi-liquides, tels que de la compote de pommes, juste avant leur administration par voie orale.

Changement de formulations

Sur la base des données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient est possible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées suicidaires

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

Troubles du système nerveux

Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Autres mises en garde spéciales et précautions

Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

Réaction cutanée

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,2 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études cliniques chez le patient épileptique. Des cas d'urticaire et d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients sous Zebinix. L'angio-œdème dans un contexte d'hypersensibilité/de réaction anaphylactique associée à un œdème laryngé peut être fatal. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre immédiatement le traitement par acétate d'eslicarbazépine et l'instauration d'un traitement alternatif doit être envisagée. Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital et dont l'issue peut être fatale, ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix. Lors de la prescription, il convient d'informer les patients des signes et symptômes correspondants et de surveiller étroitement les éventuelles réactions cutanées chez ces patients. Si des signes et symptômes suggérant de telles réactions surviennent, Zebinix doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (selon la situation). Chez les patients ayant développé de telles réactions, le traitement par Zebinix ne devra à aucun moment être réinstauré.

Allèle HLA-B* 1502 - chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou Thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques.

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.

La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine.

La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée. Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie) la recherche de l'allèle HLA B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

Allèle HLA-A*3101 - Descendants européens et populations japonaises.

Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la carbamazépine, tels que le Syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic

Symptom) ou les moins sévères pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption maculopapuleuse généralisée.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise.

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5.0% dans la population générale à 26.0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5.0 % à 3.8 %.

Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA A*3101 avant de débuter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu.

Intervalle PR

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Insuffisance rénale

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxy-carbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie, coordination anormale et sensation vertigineuse. Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Oxcarbazépine

L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubrique 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Rosuvastatine

Une diminution moyenne de 36-39% de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lors de l'administration concomitante avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être dû à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seule ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Etant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (e.g. taux de cholestérol) est recommandée.

Warfarine

L'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Toutes les femmes en âge de procréer et prenant un traitement antiépileptique, et en particulier les femmes envisageant une grossesse ou enceintes, devront recevoir les conseils médicaux avisés d'un spécialiste concernant le risque potentiel engendré aussi bien par les crises que par le traitement antiépileptique pour le fœtus. L'arrêt brutal du traitement par médicaments antiépileptiques (MAE) devra être évité, étant donné la possibilité de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la femme et pour l'enfant à naître.

La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie, en fonction des antiépileptiques associés.

Des troubles neurodéveloppementaux ont été observés chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique. Il n'y a pas de donnée disponible pour l'acétate d'eslicarbazépine concernant ce risque.

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'acétate d'eslicarbazépine. Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé. Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées concernant l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception incluant une méthode barrière doivent être utilisées. Dans chaque cas, le contexte individuel doit être évalué en impliquant la patiente dans la discussion au moment de choisir la méthode de contraception.

Risque en lien avec l'acétate d'eslicarbazépine

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fertilité » section 5.3). Un risque chez l'homme (y compris de malformations congénitales majeures, de troubles neurodéveloppementaux et d'autres effets toxiques sur la reproduction) est inconnu. L'acétate d'eslicarbazépine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu soit jugé supérieur au risque après considération attentive des autres options thérapeutiques adaptées envisageables.

En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un

diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré des troubles de la fertilité après un traitement par acétate d'eslicarbazépine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zebinix a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2 434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1 983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez <3% des sujets de chaque groupe.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimées sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables consécutifs au traitement, associés à Zebinix et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie, appétit diminué	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie	Syndrome de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) avec signes et symptômes de léthargie, nausée, vertiges, baisse de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissement, céphalée, état confusionnel ou autres signes et symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques		Insomnie	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété	

Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, somnolence	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine	
Affections oculaires		Diplopie, vision trouble	Déficiences visuelles, oscillopsie, anomalies des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie	
Affections vasculaires			Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Infection des voies urinaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche, asthénie	Malaise, frissons, œdèmes périphériques	
Investigations		Poids augmenté	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique	

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections oculaires et du système nerveux

Chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés: diplopie (11,4% des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4% des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7% avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7% sans traitement concomitant de carbamazépine) et les étourdissements (30,0% avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5% sans traitement concomitant de carbamazépine), voir rubrique 4.5.

Intervalle PR

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue.

Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportés chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.

Population pédiatrique

Dans des études contrôlées versus placebo incluant des patients âgés de 2 à 18 ans souffrant de crises partielles (238 patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 189 par placebo), 35,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 19 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (5,0 %), la somnolence (8,0 %) et les vomissements (4,6 %).

Le profil des effets indésirables de l'acétate d'eslicarbazépine est généralement similaire dans tous les groupes d'âge. Dans le groupe des 6 à 11 ans, les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de deux patients traités par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (9,5 %), la somnolence (7,4 %), les sensations vertigineuses (6,3 %), les convulsions (6,3 %) et les nausées (3,2 %) ; dans le groupe des 12 à 18 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (7,4 %), les vomissements (4,2 %), la diplopie (3,2 %) et la fatigue (3,2 %). La sécurité d'emploi de Zebinix chez l'enfant âgé de 6 ans et moins n'a pas été établie à ce jour.

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent, 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent, 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées, le rash et l'hyponatrémie étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. La dermatite allergique (peu fréquent, 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme au sein de la population pédiatrique obtenues dans le cadre des extensions en ouvert de l'étude de phase III coïncidaient avec le profil de sécurité connu du produit sans nouvelles données observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes observés après un surdosage d'acétate d'eslicarbazépine sont surtout associés à des altérations du système nerveux central (par exemple, crises convulsives de tous types, état épileptique) et troubles cardiaques (arythmie cardiaque notamment). Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites

stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité clinique

Population adulte

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en traitement adjuvant ont été démontrées au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1 703 patients randomisées adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans l'étude -301 et 302 uniquement), 800 mg et 1 200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1 200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction $\geq 50\%$ (1581 analysé) de la fréquence des crises dans les études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,8 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,3 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1 200 mg une fois par jour.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 800 mg, 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les doses du comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée) ont été de 200 mg, 400 mg et 600 mg, deux fois par jour. Tous les sujets ont été randomisés à la dose la plus faible ; la dose supérieure suivante leur a été attribuée uniquement en cas de crise épileptique. Parmi 815 patients randomisés, 401 patients ont été traités par acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (271 patients [67,6 %] ont été maintenus à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] à la dose de 1 200 mg et 60 patients [15,0 %] ont été traités à 1 600 mg). Dans l'analyse d'efficacité primaire dans laquelle les abandons ont été considérés comme une absence de réponse, 71,1 % des sujets ont été classés comme n'ayant aucune crise épileptique dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 75,6 % dans le groupe libération contrôlée de carbamazépine pendant la période d'évaluation de 26 semaines (différence moyenne de risque -4,28 %, intervalle de confiance à 95 % : [-10,30 ; 1,74]). L'effet thérapeutique observé durant la période d'évaluation de 26 semaines s'est maintenu pendant 1 an de traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque -5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [-11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine ($p=0,0002$).

À un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans le cadre de conversion à la monothérapie a été évaluée dans 2 études contrôlées, randomisées et menées en double aveugle chez 365 patients adultes souffrant d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les taux d'absence de crises épileptiques durant toute la période de

10 semaines de monothérapie ont été de 7,6 % (1 600 mg) et de 8,3 % (1 200 mg) dans une étude et de 10,0 % (1 600 mg) et 7,4 % (1 200 mg) dans une autre étude.

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ≥ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables dans cette population (65.3 %) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double-aveugle sur l'épilepsie (66.8%). Les effets indésirables individuels les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12.5% des patients), somnolence (9.7%), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8.3%, chacun), nasopharyngite (6.9%) et infection des voies respiratoires supérieures (5.6%). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4% (voir section 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets (N=27) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans (N=123) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans (N=304). Ces deux études étaient en double aveugle et contrôlées contre placebo avec une période d'entretien de respectivement 8 semaines (étude 208) et 12 semaines (étude 305). L'étude 208 a inclus 2 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour la période II et 2 ans pour la période III) et l'étude 305 a inclus 4 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour les périodes II, III et IV et 2 ans pour la période V). L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses de 20 et 30 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 1 200 mg/jour. La dose cible était de 30 mg/kg/jour dans l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase II, l'évaluation de l'efficacité était un critère secondaire. La réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises entre l'inclusion et la période d'entretien était significativement plus élevée avec l'acétate d'eslicarbazépine (-34,8 %) comparé au placebo (-13,8 %). 42 patients (50,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 10 patients (25,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence significative ($p=0,009$).

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase III, la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises avec l'acétate d'eslicarbazépine (-18,1 % par rapport à la valeur initiale) était différente du placebo (-8,6 % par rapport à la valeur initiale), mais non statistiquement significative ($p=0,2490$). 41 patients (30,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 40 patients (31,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence non significative ($p = 0,9017$). Des analyses *post-hoc* de sous-groupes pour l'étude de phase III ont été conduites par tranches d'âge et chez des patients de plus de 6 ans, ainsi que par dose. Chez les enfants de plus de 6 ans, 36 patients (35,0 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 29 patients (30,2 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,4759$) et la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises était plus élevée dans le groupe acétate d'eslicarbazépine par rapport au groupe placebo (-24,4 % contre -10,5 %) ; cependant, la différence de 13,9 % n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1040$). Au total, 39 % des patients de l'étude 305 ont bénéficié d'un ajustement à la dose maximale possible (30 mg/kg/jour). Parmi eux, en excluant les patients âgés de 6 ans et moins, 14 patients (48,3 %) du groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 patients (30,6 %) du groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,1514$). Malgré la solidité limitée de ces analyses *post-hoc* de sous-groupes, les données suggèrent une augmentation de la taille de l'effet dépendant de l'âge et de la dose.

Dans l'extension en ouvert de 1 an (période II) de l'étude de phase III (population en intention de traiter N = 225), le taux global de répondeurs était de 46,7 % (en constante augmentation de 44,9 % (semaines 1-4) à 57,5 % (semaines > 40)). La fréquence médiane des crises était de 6,1 (passant de 7,0 (semaines 1-4) à 4,0 (semaines > 40)), donnant une variation médiane de -46,7 % par rapport à la situation initiale). La variation médiane a été plus importante dans le groupe placebo précédent (-51,4 %) que dans le groupe acétate d'eslicarbazépine précédent (-40,4 %). La proportion de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale était de 14,2 %.

Dans les 3 extensions en ouvert (population en intention de traiter N = 148), le taux global de répondeurs était de 26,6% comparé à la situation initiale des périodes III-V (c'est-à-dire les 4 dernières semaines dans la période II). La fréquence médiane des crises était de 2,4 (donnant une variation médiane de -22,9 % par rapport à la situation initiale des périodes III-V). La baisse globale médiane dans la période I a été plus importante chez les patients traités par acétate d'eslicarbazépine (-25,8 %) que chez les patients sous placebo (-16,4 %). La proportion globale de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale des périodes III-V était de 25,7 %.

Sur les 183 patients qui ont participé aux périodes I et II de l'étude jusqu'à leur terme, 152 patients ont été inclus dans la période III. Parmi eux, 65 patients ont reçu de l'acétate d'eslicarbazépine et 87 patients ont reçu un placebo durant la partie en double aveugle de l'étude. 14 patients (9,2 %) ont mené à terme un traitement en ouvert par acétate d'eslicarbazépine sur toute la période V. La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude, toutes périodes confondues, était une demande du promoteur (30 patients dans la période III [19,7 % des patients qui ont été inclus dans la période III], 9 dans la période IV [9,6 % des patients qui ont été inclus dans la période IV], et 43 dans la période V [64,2 % des patients qui ont été inclus dans la période V]).

En tenant compte des limitations dues à des données en ouvert non contrôlées, la réponse à long terme à l'acétate d'eslicarbazépine dans les périodes en ouvert de l'étude était globalement maintenue.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

La biodisponibilité (AUC et C_{max}) de l'eslicarbazépine administrée par voie orale sous forme de comprimé écrasé, mélangé à de la compote de pommes ou dissous dans de l'eau, est comparable à celle d'un comprimé entier.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Biotransformation

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (comme indiqué dans la rubrique 4.5)

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systématique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1 200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. À cet âge, l'activité intrinsèque du processus d'élimination n'est pas encore arrivée à maturité.

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne différait pas en fonction du sexe.

Population pédiatrique

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2-6 ans).

Enfants âgés de 6 ans et moins

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que dans le sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 6 ans, des doses de 27,5 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour sont nécessaires pour atteindre des expositions qui sont équivalentes aux doses thérapeutiques de 20 et 30 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

Enfants âgés de plus de 6 ans

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent une exposition comparable à l'eslicarbazépine entre 20 et 30 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes prenant respectivement 800 et 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Études chez le jeune animal

Dans des études à doses répétées chez le jeune chien, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez l'animal adulte. Dans l'étude de 10 mois, des baisses de la teneur minérale osseuse, de la zone osseuse et/ou de la densité minérale osseuse dans les vertèbres lombaires et/ou le fémur ont été observées chez les animaux femelles traités à haute dose, à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition clinique à l'eslicarbazépine chez l'enfant.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des troubles de la fertilité ont été observés chez la rate ; des baisses du nombre d'implantation et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent également indiquer des effets sur la fertilité des femelles, cependant, les comptages de corps lutéaux n'ont pas été évalués. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aluminium dans des boîtes de 20 ou 60 comprimés.
Flacons PEHD avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène dans des boîtes de 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/021-023

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2009

Date de dernier renouvellement : 22 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 400 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 400 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds, biconvexes, d'un diamètre de 11 mm, de couleur blanche avec la mention « ESL 400 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1

Zebinix est indiqué:

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée;
- en association chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir rubrique 5.1)

Populations particulières

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1 600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.

Insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux

jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir rubrique 5.1).

Enfants pesant 60 kg ou plus

Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients qui n'arrivent pas à avaler les comprimés entiers peuvent les écraser et les mélanger à de l'eau ou à des aliments semi-liquides, tels que de la compote de pommes, juste avant leur administration par voie orale.

Changement de formulations

Sur la base des données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient est possible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées suicidaires

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement

approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

Troubles du système nerveux

Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Autres mises en garde spéciales et précautions

Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

Réaction cutanée

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,2 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études cliniques chez le patient épileptique. Des cas d'urticaire et d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients sous Zebinix. L'angio-œdème dans un contexte d'hypersensibilité/de réaction anaphylactique associée à un œdème laryngé peut être fatal. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre immédiatement le traitement par acétate d'eslicarbazépine et l'instauration d'un traitement alternatif doit être envisagée. Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital et dont l'issue peut être fatale, ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix. Lors de la prescription, il convient d'informer les patients des signes et symptômes correspondants et de surveiller étroitement les éventuelles réactions cutanées chez ces patients. Si des signes et symptômes suggérant de telles réactions surviennent, Zebinix doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (selon la situation). Chez les patients ayant développé de telles réactions, le traitement par Zebinix ne devra à aucun moment être réinstauré.

Allèle HLA-B*1502 - chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou Thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.

La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine.

La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée. Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie) la recherche de l'allèle HLA B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

Allèle HLA-A*3101 - Descendants européens et populations japonaises

Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la

carbamazépine, tels que le Syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ou les moins sévères pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption maculopapuleuse généralisée.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise.

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5.0% dans la population générale à 26.0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5.0 % à 3.8 %.

Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA A*3101 avant de débiter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu.

Intervalle PR

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Insuffisance rénale

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxy-carbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie, coordination anormale et sensation vertigineuse. Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Oxcarbazépine

L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubrique 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Rosuvastatine

Une diminution moyenne de 36-39% de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lors de l'administration concomitante avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être dû à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seule ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Etant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (e.g. taux de cholestérol) est recommandée.

Warfarine

L'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Toutes les femmes en âge de procréer et prenant un traitement antiépileptique, et en particulier les femmes envisageant une grossesse ou enceintes, devront recevoir les conseils médicaux avisés d'un spécialiste concernant le risque potentiel engendré aussi bien par les crises que par le traitement antiépileptique pour le fœtus. L'arrêt brutal du traitement par médicaments antiépileptiques (MAE) devra être évité, étant donné la possibilité de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la femme et pour l'enfant à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie, en fonction des antiépileptiques associés.

Des troubles neurodéveloppementaux ont été observés chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique. Il n'y a pas de donnée disponible pour l'acétate d'eslicarbazépine concernant ce risque.

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'acétate d'eslicarbazépine. Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé. Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées concernant l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception incluant une méthode barrière doivent être utilisées. Dans chaque cas, le contexte individuel doit être évalué en impliquant la patiente dans la discussion au moment de choisir la méthode de contraception.

Risque en lien avec l'acétate d'eslicarbazépine

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fertilité » section 5.3). Un risque chez l'homme (y compris de malformations congénitales majeures, de troubles neurodéveloppementaux et d'autres effets toxiques sur la reproduction) est inconnu. L'acétate d'eslicarbazépine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu soit jugé supérieur au risque après considération attentive des autres options thérapeutiques adaptées envisageables.

En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré des troubles de la fertilité après un traitement par acétate d'eslicarbazépine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zebinix a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2 434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1 983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez <3% des sujets de chaque groupe.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne

peut être estimées sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables consécutifs au traitement, associés à Zebinix et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie, appétit diminué	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie	Syndrome de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) avec signes et symptômes de léthargie, nausée, vertiges, baisse de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissement, céphalée, état confusionnel ou autres signes et symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques		Insomnie	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété	

Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, somnolence	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine	
Affections oculaires		Diplopie, vision trouble	Déficiences visuelles, oscillopsie, anomalies des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie	
Affections vasculaires			Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Infection des voies urinaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche, asthénie	Malaise, frissons, œdèmes périphériques	
Investigations		Poids augmenté	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique	

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections oculaires et du système nerveux

Chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés: diplopie (11,4% des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4% des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7% avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7% sans traitement concomitant de carbamazépine) et les étourdissements (30,0% avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5% sans traitement concomitant de carbamazépine), voir rubrique 4.5.

Intervalle PR

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue.

Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportés chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.

Population pédiatrique

Dans des études contrôlées versus placebo incluant des patients âgés de 2 à 18 ans souffrant de crises partielles (238 patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 189 par placebo), 35,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 19 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (5,0 %), la somnolence (8,0 %) et les vomissements (4,6 %).

Le profil des effets indésirables de l'acétate d'eslicarbazépine est généralement similaire dans tous les groupes d'âge. Dans le groupe des 6 à 11 ans, les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de deux patients traités par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (9,5 %), la somnolence (7,4 %), les sensations vertigineuses (6,3 %), les convulsions (6,3 %) et les nausées (3,2 %) ; dans le groupe des 12 à 18 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (7,4 %), les vomissements (4,2 %), la diplopie (3,2 %) et la fatigue (3,2 %). La sécurité d'emploi de Zebinix chez l'enfant âgé de 6 ans et moins n'a pas été établie à ce jour.

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent, 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent, 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées, le rash et l'hyponatrémie étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. La dermatite allergique (peu fréquent, 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme au sein de la population pédiatrique obtenues dans le cadre des extensions en ouvert de l'étude de phase III coïncidaient avec le profil de sécurité connu du produit sans nouvelles données observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes observés après un surdosage d'acétate d'eslicarbazépine sont surtout associés à des altérations du système nerveux central (par exemple, crises convulsives de tous types, état épileptique) et troubles cardiaques (arythmie cardiaque notamment). Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites

stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité clinique

Population adulte

L'efficacité et de l'acétate d'eslicarbazépine en traitement adjuvant ont été démontrées au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1 703 patients randomisées adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans l'étude -301 et 302 uniquement), 800 mg et 1 200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1 200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction ≥ 50 % (1581 analysé) de la fréquence des crises dans les études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,8 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,3 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1 200 mg une fois par jour.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 800 mg, 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les doses du comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée) ont été de 200 mg, 400 mg et 600 mg, deux fois par jour. Tous les sujets ont été randomisés à la dose la plus faible ; la dose supérieure suivante leur a été attribuée uniquement en cas de crise épileptique. Parmi 815 patients randomisés, 401 patients ont été traités par acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (271 patients [67,6 %] ont été maintenus à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] à la dose de 1 200 mg et 60 patients [15,0 %] ont été traités à 1 600 mg). Dans l'analyse d'efficacité primaire dans laquelle les abandons ont été considérés comme une absence de réponse, 71,1 % des sujets ont été classés comme n'ayant aucune crise épileptique dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 75,6 % dans le groupe libération contrôlée de carbamazépine pendant la période d'évaluation de 26 semaines (différence moyenne de risque -4,28 %, intervalle de confiance à 95 % : [-10,30 ; 1,74]). L'effet thérapeutique observé durant la période d'évaluation de 26 semaines s'est maintenu pendant 1 an de traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque -5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [-11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine ($p=0,0002$).

À un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans le cadre de conversion à la monothérapie a été évaluée dans 2 études contrôlées, randomisées et menées en double aveugle chez 365 patients adultes souffrant d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les taux d'absence de crises épileptiques durant toute la période de

10 semaines de monothérapie ont été de 7,6 % (1 600 mg) et de 8,3 % (1 200 mg) dans une étude et de 10,0 % (1 600 mg) et 7,4 % (1 200 mg) dans une autre étude.

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ≥ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables dans cette population (65.3 %) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double-aveugle sur l'épilepsie (66.8%). Les effets indésirables individuels les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12.5% des patients), somnolence (9.7%), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8.3%, chacun), nasopharyngite (6.9%) et infection des voies respiratoires supérieures (5.6%). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4% (voir section 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets (N=27) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans (N=123) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans (N=304). Ces deux études étaient en double aveugle et contrôlées contre placebo avec une période d'entretien de respectivement 8 semaines (étude 208) et 12 semaines (étude 305). L'étude 208 a inclus 2 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour la période II et 2 ans pour la période III) et l'étude 305 a inclus 4 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour les périodes II, III et IV et 2 ans pour la période V). L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses de 20 et 30 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 1 200 mg/jour. La dose cible était de 30 mg/kg/jour dans l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase II, l'évaluation de l'efficacité était un critère secondaire. La réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises entre l'inclusion et la période d'entretien était significativement plus élevée avec l'acétate d'eslicarbazépine (-34,8 %) comparé au placebo (-13,8 %). 42 patients (50,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 10 patients (25,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence significative ($p=0,009$).

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase III, la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises avec l'acétate d'eslicarbazépine (-18,1 % par rapport à la valeur initiale) était différente du placebo (-8,6 % par rapport à la valeur initiale), mais non statistiquement significative ($p=0,2490$). 41 patients (30,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 40 patients (31,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence non significative ($p = 0,9017$). Des analyses *post-hoc* de sous-groupes pour l'étude de phase III ont été conduites par tranches d'âge et chez des patients de plus de 6 ans, ainsi que par dose. Chez les enfants de plus de 6 ans, 36 patients (35,0 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 29 patients (30,2 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,4759$) et la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises était plus élevée dans le groupe acétate d'eslicarbazépine par rapport au groupe placebo (-24,4 % contre -10,5 %) ; cependant, la différence de 13,9 % n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1040$). Au total, 39 % des patients de l'étude 305 ont bénéficié d'un ajustement à la dose maximale possible (30 mg/kg/jour). Parmi eux, en excluant les patients âgés de 6 ans et moins, 14 patients (48,3 %) du groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 patients (30,6 %) du groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,1514$). Malgré la solidité limitée de ces analyses *post-hoc* de sous-groupes, les données suggèrent une augmentation de la taille de l'effet dépendant de l'âge et de la dose.

Dans l'extension en ouvert de 1 an (période II) de l'étude de phase III (population en intention de traiter N = 225), le taux global de répondeurs était de 46,7 % (en constante augmentation de 44,9 % (semaines 1-4) à 57,5 % (semaines > 40)). La fréquence médiane des crises était de 6,1 (passant de 7,0 (semaines 1-4) à 4,0 (semaines > 40)), donnant une variation médiane de -46,7 % par rapport à la situation initiale). La variation médiane a été plus importante dans le groupe placebo précédent (-51,4 %) que dans le groupe acétate d'eslicarbazépine précédent (-40,4 %). La proportion de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale était de 14,2 %.

Dans les 3 extensions en ouvert (population en intention de traiter N = 148), le taux global de répondeurs était de 26,6% comparé à la situation initiale des périodes III-V (c'est-à-dire les 4 dernières semaines dans la période II). La fréquence médiane des crises était de 2,4 (donnant une variation médiane de -22,9 % par rapport à la situation initiale des périodes III-V). La baisse globale médiane dans la période I a été plus importante chez les patients traités par acétate d'eslicarbazépine (-25,8 %) que chez les patients sous placebo (-16,4 %). La proportion globale de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale des périodes III-V était de 25,7 %.

Sur les 183 patients qui ont participé aux périodes I et II de l'étude jusqu'à leur terme, 152 patients ont été inclus dans la période III. Parmi eux, 65 patients ont reçu de l'acétate d'eslicarbazépine et 87 patients ont reçu un placebo durant la partie en double aveugle de l'étude. 14 patients (9,2 %) ont mené à terme un traitement en ouvert par acétate d'eslicarbazépine sur toute la période V. La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude, toutes périodes confondues, était une demande du promoteur (30 patients dans la période III [19,7 % des patients qui ont été inclus dans la période III], 9 dans la période IV [9,6 % des patients qui ont été inclus dans la période IV], et 43 dans la période V [64,2 % des patients qui ont été inclus dans la période V]).

En tenant compte des limitations dues à des données en ouvert non contrôlées, la réponse à long terme à l'acétate d'eslicarbazépine dans les périodes en ouvert de l'étude était globalement maintenue.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

La biodisponibilité (AUC et C_{max}) de l'eslicarbazépine administrée par voie orale sous forme de comprimé écrasé, mélangé à de la compote de pommes ou dissous dans de l'eau, est comparable à celle d'un comprimé entier.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Biotransformation

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (comme indiqué dans la rubrique 4.5)

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systématique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1 200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. À cet âge, l'activité intrinsèque du processus d'élimination n'est pas encore arrivée à maturité.

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne différait pas en fonction du sexe.

Population pédiatrique

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2-6 ans).

Enfants âgés de 6 ans et moins

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que dans le sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 6 ans, des doses de 27,5 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour sont nécessaires pour atteindre des expositions qui sont équivalentes aux doses thérapeutiques de 20 et 30 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

Enfants âgés de plus de 6 ans

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent une exposition comparable à l'eslicarbazépine entre 20 et 30 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes prenant respectivement 800 et 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomaux hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Études chez le jeune animal

Dans des études à doses répétées chez le jeune chien, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez l'animal adulte. Dans l'étude de 10 mois, des baisses de la teneur minérale osseuse, de la zone osseuse et/ou de la densité minérale osseuse dans les vertèbres lombaires et/ou le fémur ont été observées chez les animaux femelles traités à haute dose, à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition clinique à l'eslicarbazépine chez l'enfant.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des troubles de la fertilité ont été observés chez la rate ; des baisses du nombre d'implantation et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent également indiquer des effets sur la fertilité des femelles, cependant, les comptages de corps lutéaux n'ont pas été évalués. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Aluminium/Aluminium ou PVC/Aluminium dans des boîtes de 7, 14 ou 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/001-006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2009

Date de dernier renouvellement : 22 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 600 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs d'une longueur de 17,3 mm, de forme oblongue portant la mention « ESL 600 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1

Zebinix est indiqué:

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée;
- en association chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir rubrique 5.1)

Populations particulières

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1 600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.

Insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux

jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir rubrique 5.1).

Enfants pesant 60 kg ou plus

Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients qui n'arrivent pas à avaler les comprimés entiers peuvent les écraser et les mélanger à de l'eau ou à des aliments semi-liquides, tels que de la compote de pommes, juste avant leur administration par voie orale.

Changement de formulations

Sur la base des données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient est possible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées suicidaires

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement

approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

Troubles du système nerveux

Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Autres mises en garde spéciales et précautions

Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

Réaction cutanée

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,2 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études cliniques chez le patient épileptique. Des cas d'urticaire et d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients sous Zebinix. L'angio-œdème dans un contexte d'hypersensibilité/de réaction anaphylactique associée à un œdème laryngé peut être fatal. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre immédiatement le traitement par acétate d'eslicarbazépine et l'instauration d'un traitement alternatif doit être envisagée. Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital et dont l'issue peut être fatale, ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix. Lors de la prescription, il convient d'informer les patients des signes et symptômes correspondants et de surveiller étroitement les éventuelles réactions cutanées chez ces patients. Si des signes et symptômes suggérant de telles réactions surviennent, Zebinix doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (selon la situation). Chez les patients ayant développé de telles réactions, le traitement par Zebinix ne devra à aucun moment être réinstauré.

Allèle HLA-B*1502 - chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou Thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.

La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine.

La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée. Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie) la recherche de l'allèle HLA B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

Allèle HLA-A*3101 - Descendants européens et populations japonaises

Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la

carbamazépine, tels que le Syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ou les moins sévères pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption maculopapuleuse généralisée.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise.

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5.0% dans la population générale à 26.0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5.0 % à 3.8 %.

Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA A*3101 avant de débiter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu.

Intervalle PR

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Insuffisance rénale

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie, coordination anormale et sensation vertigineuse. Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Oxcarbazépine

L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubrique 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Rosuvastatine

Une diminution moyenne de 36-39% de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lors de l'administration concomitante avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être dû à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seule ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Etant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (e.g. taux de cholestérol) est recommandée.

Warfarine

L'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Toutes les femmes en âge de procréer et prenant un traitement antiépileptique, et en particulier les femmes envisageant une grossesse ou enceintes, devront recevoir les conseils médicaux avisés d'un spécialiste concernant le risque potentiel engendré aussi bien par les crises que par le traitement antiépileptique pour le fœtus. L'arrêt brutal du traitement par médicaments antiépileptiques (MAE) devra être évité, étant donné la possibilité de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la femme et pour l'enfant à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie, en fonction des antiépileptiques associés.

Des troubles neurodéveloppementaux ont été observés chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique. Il n'y a pas de donnée disponible pour l'acétate d'eslicarbazépine concernant ce risque.

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'acétate d'eslicarbazépine. Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé. Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées concernant l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception incluant une méthode barrière doivent être utilisées. Dans chaque cas, le contexte individuel doit être évalué en impliquant la patiente dans la discussion au moment de choisir la méthode de contraception.

Risque en lien avec l'acétate d'eslicarbazépine

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fertilité » section 5.3). Un risque chez l'homme (y compris de malformations congénitales majeures, de troubles neurodéveloppementaux et d'autres effets toxiques sur la reproduction) est inconnu. L'acétate d'eslicarbazépine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu soit jugé supérieur au risque après considération attentive des autres options thérapeutiques adaptées envisageables.

En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré des troubles de la fertilité après un traitement par acétate d'eslicarbazépine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zebinix a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2 434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1 983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez <3% des sujets de chaque groupe.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne

peut être estimées sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables consécutifs au traitement, associés à Zebinix et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie, appétit diminué	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie	Syndrome de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) avec signes et symptômes de léthargie, nausée, vertiges, baisse de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissement, céphalée, état confusionnel ou autres signes et symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques		Insomnie	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété	

Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, somnolence	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine	
Affections oculaires		Diplopie, vision trouble	Déficiences visuelles, oscillopsie, anomalies des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie	
Affections vasculaires			Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Infection des voies urinaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche, asthénie	Malaise, frissons, œdèmes périphériques	
Investigations		Poids augmenté	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique	

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections oculaires et du système nerveux

Chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés: diplopie (11,4% des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4% des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7% avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7% sans traitement concomitant de carbamazépine) et les étourdissements (30,0% avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5% sans traitement concomitant de carbamazépine), voir rubrique 4.5.

Intervalle PR

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue.

Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportés chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.

Population pédiatrique

Dans des études contrôlées versus placebo incluant des patients âgés de 2 à 18 ans souffrant de crises partielles (238 patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 189 par placebo), 35,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 19 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (5,0 %), la somnolence (8,0 %) et les vomissements (4,6 %).

Le profil des effets indésirables de l'acétate d'eslicarbazépine est généralement similaire dans tous les groupes d'âge. Dans le groupe des 6 à 11 ans, les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de deux patients traités par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (9,5 %), la somnolence (7,4 %), les sensations vertigineuses (6,3 %), les convulsions (6,3 %) et les nausées (3,2 %) ; dans le groupe des 12 à 18 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (7,4 %), les vomissements (4,2 %), la diplopie (3,2 %) et la fatigue (3,2 %). La sécurité d'emploi de Zebinix chez l'enfant âgé de 6 ans et moins n'a pas été établie à ce jour.

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent, 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent, 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées, le rash et l'hyponatrémie étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. La dermatite allergique (peu fréquent, 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme au sein de la population pédiatrique obtenues dans le cadre des extensions en ouvert de l'étude de phase III coïncidaient avec le profil de sécurité connu du produit sans nouvelles données observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes observés après un surdosage d'acétate d'eslicarbazépine sont surtout associés à des altérations du système nerveux central (par exemple, crises convulsives de tous types, état épileptique) et troubles cardiaques (arythmie cardiaque notamment). Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité clinique

Population adulte

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en traitement adjuvant ont été démontrées au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1 703 patients randomisées adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans l'étude -301 et 302 uniquement), 800 mg et 1 200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1 200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction $\geq 50\%$ (1581 analysé) de la fréquence des crises dans les études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,8 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,3 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1 200 mg une fois par jour.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 800 mg, 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les doses du comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée) ont été de 200 mg, 400 mg et 600 mg, deux fois par jour. Tous les sujets ont été randomisés à la dose la plus faible ; la dose supérieure suivante leur a été attribuée uniquement en cas de crise épileptique. Parmi 815 patients randomisés, 401 patients ont été traités par acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (271 patients [67,6 %] ont été maintenus à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] à la dose de 1 200 mg et 60 patients [15,0 %] ont été traités à 1 600 mg). Dans l'analyse d'efficacité primaire dans laquelle les abandons ont été considérés comme une absence de réponse, 71,1 % des sujets ont été classés comme n'ayant aucune crise épileptique dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 75,6 % dans le groupe libération contrôlée de carbamazépine pendant la période d'évaluation de 26 semaines (différence moyenne de risque -4,28 %, intervalle de confiance à 95 % : [-10,30 ; 1,74]). L'effet thérapeutique observé durant la période d'évaluation de 26 semaines s'est maintenu pendant 1 an de traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque -5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [-11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine ($p=0,0002$).

À un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans le cadre de conversion à la monothérapie a été évaluée dans 2 études contrôlées, randomisées et menées en double aveugle chez 365 patients adultes souffrant d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les taux d'absence de crises épileptiques durant toute la période de 10 semaines de monothérapie ont été de 7,6 % (1 600 mg) et de 8,3 % (1 200 mg) dans une étude et de 10,0 % (1 600 mg) et 7,4 % (1 200 mg) dans une autre étude.

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ≥ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables dans cette population (65.3 %) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double-aveugle sur l'épilepsie (66.8%). Les effets indésirables individuels les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12.5% des patients), somnolence (9.7%), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8.3%, chacun), nasopharyngite (6.9%) et infection des voies respiratoires supérieures (5.6%). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4% (voir section 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets (N=27) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans (N=123) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans (N=304). Ces deux études étaient en double aveugle et contrôlées contre placebo avec une période d'entretien de respectivement 8 semaines (étude 208) et 12 semaines (étude 305). L'étude 208 a inclus 2 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour la période II et 2 ans pour la période III) et l'étude 305 a inclus 4 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour les périodes II, III et IV et 2 ans pour la période V). L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses de 20 et 30 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 1 200 mg/jour. La dose cible était de 30 mg/kg/jour dans l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase II, l'évaluation de l'efficacité était un critère secondaire. La réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises entre l'inclusion et la période d'entretien était significativement plus élevée avec l'acétate d'eslicarbazépine (-34,8 %) comparé au placebo (-13,8 %). 42 patients (50,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 10 patients (25,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence significative ($p=0,009$).

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase III, la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises avec l'acétate d'eslicarbazépine (-18,1 % par rapport à la valeur initiale) était différente du placebo (-8,6 % par rapport à la valeur initiale), mais non statistiquement significative ($p=0,2490$). 41 patients (30,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 40 patients (31,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence non significative ($p = 0,9017$). Des analyses *post-hoc* de sous-groupes pour l'étude de phase III ont été conduites par tranches d'âge et chez des patients de plus de 6 ans, ainsi que par dose. Chez les enfants de plus de 6 ans, 36 patients (35,0 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 29 patients (30,2 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,4759$) et la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises était plus élevée dans le groupe acétate d'eslicarbazépine par rapport au groupe placebo (-24,4 % contre -10,5 %) ; cependant, la différence de 13,9 % n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1040$). Au total, 39 % des patients de l'étude 305 ont bénéficié d'un ajustement à la dose maximale possible (30 mg/kg/jour). Parmi eux, en excluant les patients âgés de 6 ans et moins, 14 patients (48,3 %) du groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 patients (30,6 %) du groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,1514$). Malgré la solidité limitée de ces analyses *post-hoc* de sous-groupes, les données suggèrent une augmentation de la taille de l'effet dépendant de l'âge et de la dose.

Dans l'extension en ouvert de 1 an (période II) de l'étude de phase III (population en intention de traiter N = 225), le taux global de répondeurs était de 46,7 % (en constante augmentation de 44,9 % (semaines 1-4) à 57,5 % (semaines > 40)). La fréquence médiane des crises était de 6,1 (passant de 7,0

(semaines 1-4) à 4,0 (semaines > 40), donnant une variation médiane de -46,7 % par rapport à la situation initiale). La variation médiane a été plus importante dans le groupe placebo précédent (-51,4 %) que dans le groupe acétate d'eslicarbazépine précédent (-40,4 %). La proportion de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale était de 14,2 %.

Dans les 3 extensions en ouvert (population en intention de traiter N = 148), le taux global de répondeurs était de 26,6% comparé à la situation initiale des périodes III-V (c'est-à-dire les 4 dernières semaines dans la période II). La fréquence médiane des crises était de 2,4 (donnant une variation médiane de -22,9 % par rapport à la situation initiale des périodes III-V). La baisse globale médiane dans la période I a été plus importante chez les patients traités par acétate d'eslicarbazépine (-25,8 %) que chez les patients sous placebo (-16,4 %). La proportion globale de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale des périodes III-V était de 25,7 %.

Sur les 183 patients qui ont participé aux périodes I et II de l'étude jusqu'à leur terme, 152 patients ont été inclus dans la période III. Parmi eux, 65 patients ont reçu de l'acétate d'eslicarbazépine et 87 patients ont reçu un placebo durant la partie en double aveugle de l'étude. 14 patients (9,2 %) ont mené à terme un traitement en ouvert par acétate d'eslicarbazépine sur toute la période V. La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude, toutes périodes confondues, était une demande du promoteur (30 patients dans la période III [19,7 % des patients qui ont été inclus dans la période III], 9 dans la période IV [9,6 % des patients qui ont été inclus dans la période IV], et 43 dans la période V [64,2 % des patients qui ont été inclus dans la période V]).

En tenant compte des limitations dues à des données en ouvert non contrôlées, la réponse à long terme à l'acétate d'eslicarbazépine dans les périodes en ouvert de l'étude était globalement maintenue.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

La biodisponibilité (AUC et C_{max}) de l'eslicarbazépine administrée par voie orale sous forme de comprimé écrasé, mélangé à de la compote de pommes ou dissous dans de l'eau, est comparable à celle d'un comprimé entier.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Biotransformation

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'état d'équilibre plasmatique est

obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (comme indiqué dans la rubrique 4.5)

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1 200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. À cet âge, l'activité intrinsèque du processus d'élimination n'est pas encore arrivée à maturité.

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne différait pas en fonction du sexe.

Population pédiatrique

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2-6 ans).

Enfants âgés de 6 ans et moins

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que dans le sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 6 ans, des doses de 27,5 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour sont nécessaires pour atteindre des expositions qui sont équivalentes aux doses thérapeutiques de 20 et 30 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

Enfants âgés de plus de 6 ans

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent une exposition comparable à l'eslicarbazépine entre 20 et 30 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes prenant respectivement 800 et 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Études chez le jeune animal

Dans des études à doses répétées chez le jeune chien, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez l'animal adulte. Dans l'étude de 10 mois, des baisses de la teneur minérale osseuse, de la zone osseuse et/ou de la densité minérale osseuse dans les vertèbres lombaires et/ou le fémur ont été observées chez les animaux femelles traités à haute dose, à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition clinique à l'eslicarbazépine chez l'enfant.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des troubles de la fertilité ont été observés chez la rate ; des baisses du nombre d'implantation et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent également indiquer des effets sur la fertilité des femelles, cependant, les comptages de corps lutéaux n'ont pas été évalués. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Aluminium/Aluminium ou PVC/Aluminium dans des boîtes de 30 ou 60 comprimés.

Flacons PEHD avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/007-011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2009

Date de dernier renouvellement : 22 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 800 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, d'une longueur de 19 mm de forme oblongue portant la mention « ESL 800 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales s.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1

Zebinix est indiqué:

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée;
- en association chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir rubrique 5.1)

Populations particulières

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1 600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.

Insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux

jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir rubrique 5.1).

Enfants pesant 60 kg ou plus

Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients qui n'arrivent pas à avaler les comprimés entiers peuvent les écraser et les mélanger à de l'eau ou à des aliments semi-liquides, tels que de la compote de pommes, juste avant leur administration par voie orale.

Changement de formulations

Sur la base des données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient est possible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées suicidaires

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement

approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

Troubles du système nerveux

Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Autres mises en garde spéciales et précautions

Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

Réaction cutanée

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,2 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études cliniques chez le patient épileptique. Des cas d'urticaire et d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients sous Zebinix. L'angio-œdème dans un contexte d'hypersensibilité/de réaction anaphylactique associée à un œdème laryngé peut être fatal. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre immédiatement le traitement par acétate d'eslicarbazépine et l'instauration d'un traitement alternatif doit être envisagée. Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital et dont l'issue peut être fatale, ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix. Lors de la prescription, il convient d'informer les patients des signes et symptômes correspondants et de surveiller étroitement les éventuelles réactions cutanées chez ces patients. Si des signes et symptômes suggérant de telles réactions surviennent, Zebinix doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (selon la situation). Chez les patients ayant développé de telles réactions, le traitement par Zebinix ne devra à aucun moment être réinstauré.

Allèle HLA-B*1502 - chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou Thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.

La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine.

La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée. Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie) la recherche de l'allèle HLA B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

Allèle HLA-A*3101 - Descendants européens et populations japonaises

Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la

carbamazépine, tels que le Syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ou les moins sévères pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption maculopapuleuse généralisée.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise.

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5.0% dans la population générale à 26.0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5.0 % à 3.8 %.

Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA A*3101 avant de débiter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu.

Intervalle PR

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Insuffisance rénale

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxy-carbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie, coordination anormale et sensation vertigineuse. Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Oxcarbazépine

L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubrique 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Rosuvastatine

Une diminution moyenne de 36-39% de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lors de l'administration concomitante avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être dû à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seule ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Etant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (e.g. taux de cholestérol) est recommandée.

Warfarine

L'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Toutes les femmes en âge de procréer et prenant un traitement antiépileptique, et en particulier les femmes envisageant une grossesse ou enceintes, devront recevoir les conseils médicaux avisés d'un spécialiste concernant le risque potentiel engendré aussi bien par les crises que par le traitement antiépileptique pour le fœtus. L'arrêt brutal du traitement par médicaments antiépileptiques (MAE) devra être évité, étant donné la possibilité de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la femme et pour l'enfant à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie, en fonction des antiépileptiques associés.

Des troubles neurodéveloppementaux ont été observés chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique. Il n'y a pas de donnée disponible pour l'acétate d'eslicarbazépine concernant ce risque.

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'acétate d'eslicarbazépine. Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé. Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées concernant l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception incluant une méthode barrière doivent être utilisées. Dans chaque cas, le contexte individuel doit être évalué en impliquant la patiente dans la discussion au moment de choisir la méthode de contraception.

Risque en lien avec l'acétate d'eslicarbazépine

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fertilité » section 5.3). Un risque chez l'homme (y compris de malformations congénitales majeures, de troubles neurodéveloppementaux et d'autres effets toxiques sur la reproduction) est inconnu. L'acétate d'eslicarbazépine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu soit jugé supérieur au risque après considération attentive des autres options thérapeutiques adaptées envisageables.

En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré des troubles de la fertilité après un traitement par acétate d'eslicarbazépine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zebinix a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2 434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1 983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez <3% des sujets de chaque groupe.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne

peut être estimées sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables consécutifs au traitement, associés à Zebinix et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie, appétit diminué	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie	Syndrome de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) avec signes et symptômes de léthargie, nausée, vertiges, baisse de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissement, céphalée, état confusionnel ou autres signes et symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques		Insomnie	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété	

Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, somnolence	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine	
Affections oculaires		Diplopie, vision trouble	Déficiência visuelle, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie	
Affections vasculaires			Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffés vasomotrices, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Infection des voies urinaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche, asthénie	Malaise, frissons, œdèmes périphériques	
Investigations		Poids augmenté	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique	

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections oculaires et du système nerveux

Chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés: diplopie (11,4% des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4% des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7% avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7% sans traitement concomitant de carbamazépine) et les étourdissements (30,0% avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5% sans traitement concomitant de carbamazépine), voir rubrique 4.5.

Intervalle PR

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue.

Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportés chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.

Population pédiatrique

Dans des études contrôlées versus placebo incluant des patients âgés de 2 à 18 ans souffrant de crises partielles (238 patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 189 par placebo), 35,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 19 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (5,0 %), la somnolence (8,0 %) et les vomissements (4,6 %).

Le profil des effets indésirables de l'acétate d'eslicarbazépine est généralement similaire dans tous les groupes d'âge. Dans le groupe des 6 à 11 ans, les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de deux patients traités par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (9,5 %), la somnolence (7,4 %), les sensations vertigineuses (6,3 %), les convulsions (6,3 %) et les nausées (3,2 %) ; dans le groupe des 12 à 18 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (7,4 %), les vomissements (4,2 %), la diplopie (3,2 %) et la fatigue (3,2 %). La sécurité d'emploi de Zebinix chez l'enfant âgé de 6 ans et moins n'a pas été établie à ce jour.

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent, 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent, 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées, le rash et l'hyponatrémie étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. La dermatite allergique (peu fréquent, 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme au sein de la population pédiatrique obtenues dans le cadre des extensions en ouvert de l'étude de phase III coïncidaient avec le profil de sécurité connu du produit sans nouvelles données observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes observés après un surdosage d'acétate d'eslicarbazépine sont surtout associés à des altérations du système nerveux central (par exemple, crises convulsives de tous types, état épileptique) et troubles cardiaques (arythmie cardiaque notamment). Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites

stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité clinique

Population adulte

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en traitement adjuvant ont été démontrées au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1 703 patients randomisées adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans l'étude -301 et 302 uniquement), 800 mg et 1 200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1 200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction ≥ 50 % (1581 analysé) de la fréquence des crises dans les études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,8 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,3 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1 200 mg une fois par jour.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 800 mg, 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les doses du comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée) ont été de 200 mg, 400 mg et 600 mg, deux fois par jour. Tous les sujets ont été randomisés à la dose la plus faible ; la dose supérieure suivante leur a été attribuée uniquement en cas de crise épileptique. Parmi 815 patients randomisés, 401 patients ont été traités par acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (271 patients [67,6 %] ont été maintenus à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] à la dose de 1 200 mg et 60 patients [15,0 %] ont été traités à 1 600 mg). Dans l'analyse d'efficacité primaire dans laquelle les abandons ont été considérés comme une absence de réponse, 71,1 % des sujets ont été classés comme n'ayant aucune crise épileptique dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 75,6 % dans le groupe libération contrôlée de carbamazépine pendant la période d'évaluation de 26 semaines (différence moyenne de risque -4,28 %, intervalle de confiance à 95 % : [-10,30 ; 1,74]). L'effet thérapeutique observé durant la période d'évaluation de 26 semaines s'est maintenu pendant 1 an de traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque -5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [-11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine ($p=0,0002$).

À un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans le cadre de conversion à la monothérapie a été évaluée dans 2 études contrôlées, randomisées et menées en double aveugle chez 365 patients adultes souffrant d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les taux d'absence de crises épileptiques durant toute la période de

10 semaines de monothérapie ont été de 7,6 % (1 600 mg) et de 8,3 % (1 200 mg) dans une étude et de 10,0 % (1 600 mg) et 7,4 % (1 200 mg) dans une autre étude.

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ≥ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables dans cette population (65.3 %) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double-aveugle sur l'épilepsie (66.8%). Les effets indésirables individuels les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12.5% des patients), somnolence (9.7%), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8.3%, chacun), nasopharyngite (6.9%) et infection des voies respiratoires supérieures (5.6%). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4% (voir section 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets (N=27) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans (N=123) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans (N=304). Ces deux études étaient en double aveugle et contrôlées contre placebo avec une période d'entretien de respectivement 8 semaines (étude 208) et 12 semaines (étude 305). L'étude 208 a inclus 2 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour la période II et 2 ans pour la période III) et l'étude 305 a inclus 4 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour les périodes II, III et IV et 2 ans pour la période V). L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses de 20 et 30 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 1 200 mg/jour. La dose cible était de 30 mg/kg/jour dans l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase II, l'évaluation de l'efficacité était un critère secondaire. La réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises entre l'inclusion et la période d'entretien était significativement plus élevée avec l'acétate d'eslicarbazépine (-34,8 %) comparé au placebo (-13,8 %). 42 patients (50,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 10 patients (25,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence significative ($p=0,009$).

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase III, la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises avec l'acétate d'eslicarbazépine (-18,1 % par rapport à la valeur initiale) était différente du placebo (-8,6 % par rapport à la valeur initiale), mais non statistiquement significative ($p=0,2490$). 41 patients (30,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 40 patients (31,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence non significative ($p = 0,9017$). Des analyses *post-hoc* de sous-groupes pour l'étude de phase III ont été conduites par tranches d'âge et chez des patients de plus de 6 ans, ainsi que par dose. Chez les enfants de plus de 6 ans, 36 patients (35,0 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 29 patients (30,2 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,4759$) et la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises était plus élevée dans le groupe acétate d'eslicarbazépine par rapport au groupe placebo (-24,4 % contre -10,5 %) ; cependant, la différence de 13,9 % n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1040$). Au total, 39 % des patients de l'étude 305 ont bénéficié d'un ajustement à la dose maximale possible (30 mg/kg/jour). Parmi eux, en excluant les patients âgés de 6 ans et moins, 14 patients (48,3 %) du groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 patients (30,6 %) du groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,1514$). Malgré la solidité limitée de ces analyses *post-hoc* de sous-groupes, les données suggèrent une augmentation de la taille de l'effet dépendant de l'âge et de la dose.

Dans l'extension en ouvert de 1 an (période II) de l'étude de phase III (population en intention de traiter N = 225), le taux global de répondeurs était de 46,7 % (en constante augmentation de 44,9 %

(semaines 1-4) à 57,5 % (semaines > 40)). La fréquence médiane des crises était de 6,1 (passant de 7,0 (semaines 1-4) à 4,0 (semaines > 40), donnant une variation médiane de -46,7 % par rapport à la situation initiale). La variation médiane a été plus importante dans le groupe placebo précédent (-51,4 %) que dans le groupe acétate d'eslicarbazépine précédent (-40,4 %). La proportion de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale était de 14,2 %.

Dans les 3 extensions en ouvert (population en intention de traiter N = 148), le taux global de répondeurs était de 26,6% comparé à la situation initiale des périodes III-V (c'est-à-dire les 4 dernières semaines dans la période II). La fréquence médiane des crises était de 2,4 (donnant une variation médiane de -22,9 % par rapport à la situation initiale des périodes III-V). La baisse globale médiane dans la période I a été plus importante chez les patients traités par acétate d'eslicarbazépine (-25,8 %) que chez les patients sous placebo (-16,4 %). La proportion globale de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale des périodes III-V était de 25,7 %.

Sur les 183 patients qui ont participé aux périodes I et II de l'étude jusqu'à leur terme, 152 patients ont été inclus dans la période III. Parmi eux, 65 patients ont reçu de l'acétate d'eslicarbazépine et 87 patients ont reçu un placebo durant la partie en double aveugle de l'étude. 14 patients (9,2 %) ont mené à terme un traitement en ouvert par acétate d'eslicarbazépine sur toute la période V. La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude, toutes périodes confondues, était une demande du promoteur (30 patients dans la période III [19,7 % des patients qui ont été inclus dans la période III], 9 dans la période IV [9,6 % des patients qui ont été inclus dans la période IV], et 43 dans la période V [64,2 % des patients qui ont été inclus dans la période V]).

En tenant compte des limitations dues à des données en ouvert non contrôlées, la réponse à long terme à l'acétate d'eslicarbazépine dans les périodes en ouvert de l'étude était globalement maintenue.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{\max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{\max}). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

La biodisponibilité (AUC et C_{\max}) de l'eslicarbazépine administrée par voie orale sous forme de comprimé écrasé, mélangé à de la compote de pommes ou dissous dans de l'eau, est comparable à celle d'un comprimé entier.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Biotransformation

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (comme indiqué dans la rubrique 4.5)

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systématique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1 200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. À cet âge, l'activité intrinsèque du processus d'élimination n'est pas encore arrivée à maturité.

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne différait pas en fonction du sexe.

Population pédiatrique

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2-6 ans).

Enfants âgés de 6 ans et moins

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que dans le sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 6 ans, des doses de 27,5 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour sont nécessaires pour atteindre des expositions qui sont équivalentes aux doses thérapeutiques de 20 et 30 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

Enfants âgés de plus de 6 ans

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent une exposition comparable à l'eslicarbazépine entre 20 et 30 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes prenant respectivement 800 et 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corréle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Études chez le jeune animal

Dans des études à doses répétées chez le jeune chien, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez l'animal adulte. Dans l'étude de 10 mois, des baisses de la teneur minérale osseuse, de la zone osseuse et/ou de la densité minérale osseuse dans les vertèbres lombaires et/ou le fémur ont été observées chez les animaux femelles traités à haute dose, à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition clinique à l'eslicarbazépine chez l'enfant.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des troubles de la fertilité ont été observés chez la rate ; des baisses du nombre d'implantation et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent également indiquer des effets sur la fertilité des femelles, cependant, les comptages de corps lutéaux n'ont pas été évalués. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Aluminium/Aluminium ou PVC/Aluminium dans des boîtes de 20, 30, 60 ou 90 comprimés et boîtes de 180 (2 boîtes de 90) comprimés en conditionnements multiples.

Flacons PEHD avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2009

Date de dernier renouvellement : 22 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 50 mg suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de la suspension buvable contient 50 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Excipients aux effets connus :

Chaque ml de la suspension buvable contient 2.0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et approximativement 0,0001 mg de sulfites.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zebinix est indiqué:

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée;
- en association chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir rubrique 5.1)

Populations particulières

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1 600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.

Insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis.

- CL_{CR} 30-60 ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
- CL_{CR} <30 ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir rubrique 5.1).

Enfants pesant 60 kg ou plus

Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Changement de formulations

Sur la base des données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient est possible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées suicidaires

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

Troubles du système nerveux

Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Autres mises en garde spéciales et précautions

Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

Réaction cutanée

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,2 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études cliniques chez le patient épileptique. Des cas d'urticaire et d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients sous Zebinix. L'angio-œdème dans un contexte d'hypersensibilité/de réaction anaphylactique associée à un œdème laryngé peut être fatal. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre immédiatement le traitement par acétate d'eslicarbazépine et l'instauration d'un traitement alternatif doit être envisagée.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital et dont l'issue peut être fatale, ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix. Lors de la prescription, il convient d'informer les patients des signes et symptômes correspondants et de surveiller étroitement les éventuelles réactions cutanées chez ces patients. Si des signes et symptômes suggérant de telles réactions surviennent, Zebinix doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (selon la situation). Chez les patients ayant développé de telles réactions, le traitement par Zebinix ne devra à aucun moment être réinstauré.

Allèle HLA-B* 1502 - chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou Thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.

La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine.

La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée. Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie) la recherche de l'allèle HLA B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

Allèle HLA-A*3101 - Descendants européens et populations japonaises

Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la carbamazépine, tels que le Syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic

Symptom) ou les moins sévères pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption maculopapuleuse généralisée.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise.

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5.0% dans la population générale à 26.0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5.0 % à 3.8 %.

Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA A*3101 avant de débiter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu.

Intervalle PR

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Insuffisance rénale

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La suspension buvable Zebinix contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut entraîner des réactions allergiques (éventuellement à retardement), et des sulfites qui peuvent dans de rares cas provoquer des réactions d'hypersensibilité et des bronchospasmes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie, coordination anormale et sensation vertigineuse. Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Oxcarbazépine

L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubrique 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Rosuvastatine

Une diminution moyenne de 36-39% de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lors de l'administration concomitante avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être dû à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seule ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Etant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (e.g. taux de cholestérol) est recommandée.

Warfarine

L'administration concomitante de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Toutes les femmes en âge de procréer et prenant un traitement antiépileptique, et en particulier les femmes envisageant une grossesse ou enceintes, devront recevoir les conseils médicaux avisés d'un spécialiste concernant le risque potentiel engendré aussi bien par les crises que par le traitement antiépileptique pour le fœtus. L'arrêt brutal du traitement par médicaments antiépileptiques (MAE) devra être évité, étant donné la possibilité de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la femme et pour l'enfant à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie, en fonction des antiépileptiques associés.

Des troubles neurodéveloppementaux ont été observés chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique. Il n'y a pas de donnée disponible pour l'acétate d'eslicarbazépine concernant ce risque.

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'acétate d'eslicarbazépine. Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé. Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées concernant l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception incluant une méthode barrière doivent être utilisées. Dans chaque cas, le contexte individuel doit être évalué en impliquant la patiente dans la discussion au moment de choisir la méthode de contraception.

Risque en lien avec l'acétate d'eslicarbazépine

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fertilité » section 5.3). Un risque chez l'homme (y compris de malformations congénitales majeures, de troubles neurodéveloppementaux et d'autres effets toxiques sur la reproduction) est inconnu. L'acétate d'eslicarbazépine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu soit jugé supérieur au risque après considération attentive des autres options thérapeutiques adaptées envisageables.

En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré des troubles de la fertilité après un traitement par acétate d'eslicarbazépine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zebinix a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2 434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1 983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez <3% des sujets de chaque groupe.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimées sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables consécutifs au traitement, associés à Zebinix et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie , leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie, appétit diminué	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie	Syndrome de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) avec signes et symptômes de léthargie, nausée, vertiges, baisse de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissement, céphalée, état confusionnel ou autres signes et symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques		Insomnie	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété	

Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, somnolence	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine	
Affections oculaires		Diplopie, vision trouble	Déficience visuelle, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie	
Affections vasculaires			Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffés vasomotrices, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Infection des voies urinaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche, asthénie	Malaise, frissons, œdèmes périphériques	
Investigations		Poids augmenté	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique	

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections oculaires et du système nerveux

Chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés: diplopie (11,4% des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4% des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7% avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7% sans traitement concomitant de carbamazépine) et les étourdissements (30,0% avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5% sans traitement concomitant de carbamazépine), voir rubrique 4.5.

Intervalle PR

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue.

Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportés chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.

Population pédiatrique

Dans des études contrôlées versus placebo incluant des patients âgés de 2 à 18 ans souffrant de crises partielles (238 patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 189 par placebo), 35,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 19 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (5,0 %), la somnolence (8,0 %) et les vomissements (4,6 %).

Le profil des effets indésirables de l'acétate d'eslicarbazépine est généralement similaire dans tous les groupes d'âge. Dans le groupe des 6 à 11 ans, les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de deux patients traités par acétate d'eslicarbazépine était la diplopie (9,5 %), la somnolence (7,4 %), les sensations vertigineuses (6,3 %), les convulsions (6,3 %) et les nausées (3,2 %) ; dans le groupe des 12 à 18 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (7,4 %), les vomissements (4,2 %), la diplopie (3,2 %) et la fatigue (3,2 %). La sécurité d'emploi de Zebinix chez l'enfant âgé de 6 ans et moins n'a pas été établie à ce jour.

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent, 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent, 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées, le rash et l'hyponatrémie étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. La dermatite allergique (peu fréquent, 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme au sein de la population pédiatrique obtenues dans le cadre des extensions en ouvert de l'étude de phase III coïncidaient avec le profil de sécurité connu du produit sans nouvelles données observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes observés après un surdosage d'acétate d'eslicarbazépine sont surtout associés à des altérations du système nerveux central (par exemple, crises convulsives de tous types, état épileptique) et troubles cardiaques (arythmie cardiaque notamment). Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des

fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité clinique

Population adulte

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en traitement adjuvant ont été démontrées au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1 703 patients randomisées adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans l'étude -301 et 302 uniquement), 800 mg et 1 200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1 200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction ≥ 50 % (1581 analysé) de la fréquence des crises dans les études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,8 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,3 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1 200 mg une fois par jour.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 800 mg, 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les doses du comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée) ont été de 200 mg, 400 mg et 600 mg, deux fois par jour. Tous les sujets ont été randomisés à la dose la plus faible ; la dose supérieure suivante leur a été attribuée uniquement en cas de crise épileptique. Parmi 815 patients randomisés, 401 patients ont été traités par acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (271 patients [67,6 %] ont été maintenus à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] à la dose de 1 200 mg et 60 patients [15,0 %] ont été traités à 1 600 mg). Dans l'analyse d'efficacité primaire dans laquelle les abandons ont été considérés comme une absence de réponse, 71,1 % des sujets ont été classés comme n'ayant aucune crise épileptique dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 75,6 % dans le groupe libération contrôlée de carbamazépine pendant la période d'évaluation de 26 semaines (différence moyenne de risque -4,28 %, intervalle de confiance à 95 % : [-10,30 ; 1,74]). L'effet thérapeutique observé durant la période d'évaluation de 26 semaines s'est maintenu pendant 1 an de traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe

carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque -5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [-11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine ($p=0,0002$).

À un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans le cadre de conversion à la monothérapie a été évaluée dans 2 études contrôlées, randomisées et menées en double aveugle chez 365 patients adultes souffrant d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 1 200 mg et 1 600 mg administrées une fois par jour. Les taux d'absence de crises épileptiques durant toute la période de 10 semaines de monothérapie ont été de 7,6 % (1 600 mg) et de 8,3 % (1 200 mg) dans une étude et de 10,0 % (1 600 mg) et 7,4 % (1 200 mg) dans une autre étude.

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ≥ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables dans cette population (65.3 %) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double-aveugle sur l'épilepsie (66.8%). Les effets indésirables individuels les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12.5% des patients), somnolence (9.7%), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8.3%, chacun), nasopharyngite (6.9%) et infection des voies respiratoires supérieures (5.6%). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4% (voir section 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets ($N=27$) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans ($N=123$) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans ($N=304$). Ces deux études étaient en double aveugle et contrôlées contre placebo avec une période d'entretien de respectivement 8 semaines (étude 208) et 12 semaines (étude 305). L'étude 208 a inclus 2 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour la période II et 2 ans pour la période III) et l'étude 305 a inclus 4 périodes consécutives d'extension en ouvert, à long terme (1 an pour les périodes II, III et IV et 2 ans pour la période V). L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses de 20 et 30 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 1 200 mg/jour. La dose cible était de 30 mg/kg/jour dans l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase II, l'évaluation de l'efficacité était un critère secondaire. La réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises entre l'inclusion et la période d'entretien était significativement plus élevée avec l'acétate d'eslicarbazépine (-34,8 %) comparé au placebo (-13,8 %). 42 patients (50,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 10 patients (25,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence significative ($p=0,009$).

Durant la période en double aveugle de l'étude de phase III, la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises avec l'acétate d'eslicarbazépine (-18,1 % par rapport à la valeur initiale) était différente du placebo (-8,6 % par rapport à la valeur initiale), mais non statistiquement significative ($p=0,2490$). 41 patients (30,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 40 patients (31,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence

standardisée des crises ≥ 50 %), ce qui représente une différence non significative ($p = 0,9017$). Des analyses *post-hoc* de sous-groupes pour l'étude de phase III ont été conduites par tranches d'âge et chez des patients de plus de 6 ans, ainsi que par dose. Chez les enfants de plus de 6 ans, 36 patients (35,0 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 29 patients (30,2 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,4759$) et la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises était plus élevée dans le groupe acétate d'eslicarbazépine par rapport au groupe placebo (-24,4 % contre -10,5 %) ; cependant, la différence de 13,9 % n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1040$). Au total, 39 % des patients de l'étude 305 ont bénéficié d'un ajustement à la dose maximale possible (30 mg/kg/jour). Parmi eux, en excluant les patients âgés de 6 ans et moins, 14 patients (48,3 %) du groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 patients (30,6 %) du groupe placebo étaient répondeurs ($p = 0,1514$). Malgré la solidité limitée de ces analyses *post-hoc* de sous-groupes, les données suggèrent une augmentation de la taille de l'effet dépendant de l'âge et de la dose.

Dans l'extension en ouvert de 1 an (période II) de l'étude de phase III (population en intention de traiter $N = 225$), le taux global de répondeurs était de 46,7 % (en constante augmentation de 44,9 % (semaines 1-4) à 57,5 % (semaines > 40)). La fréquence médiane des crises était de 6,1 (passant de 7,0 (semaines 1-4) à 4,0 (semaines > 40)), donnant une variation médiane de -46,7 % par rapport à la situation initiale). La variation médiane a été plus importante dans le groupe placebo précédent (-51,4 %) que dans le groupe acétate d'eslicarbazépine précédent (-40,4 %). La proportion de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale était de 14,2 %.

Dans les 3 extensions en ouvert (population en intention de traiter $N = 148$), le taux global de répondeurs était de 26,6% comparé à la situation initiale des périodes III-V (c'est-à-dire les 4 dernières semaines dans la période II). La fréquence médiane des crises était de 2,4 (donnant une variation médiane de -22,9 % par rapport à la situation initiale des périodes III-V). La baisse globale médiane dans la période I a été plus importante chez les patients traités par acétate d'eslicarbazépine (-25,8 %) que chez les patients sous placebo (-16,4 %). La proportion globale de patients présentant une exacerbation (hausse de ≥ 25 %) par rapport à la situation initiale des périodes III-V était de 25,7 %.

Sur les 183 patients qui ont participé aux périodes I et II de l'étude jusqu'à leur terme, 152 patients ont été inclus dans la période III. Parmi eux, 65 patients ont reçu de l'acétate d'eslicarbazépine et 87 patients ont reçu un placebo durant la partie en double aveugle de l'étude. 14 patients (9,2 %) ont mené à terme un traitement en ouvert par acétate d'eslicarbazépine sur toute la période V. La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude, toutes périodes confondues, était une demande du promoteur (30 patients dans la période III [19,7 % des patients qui ont été inclus dans la période III], 9 dans la période IV [9,6 % des patients qui ont été inclus dans la période IV], et 43 dans la période V [64,2 % des patients qui ont été inclus dans la période V]).

En tenant compte des limitations dues à des données en ouvert non contrôlées, la réponse à long terme à l'acétate d'eslicarbazépine dans les périodes en ouvert de l'étude était globalement maintenue.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Biotransformation

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (comme indiqué dans la rubrique 4.5)

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systématique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1 200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. À cet âge, l'activité intrinsèque du processus d'élimination n'est pas encore arrivée à maturité.

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne différait pas en fonction du sexe.

Population pédiatrique

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2-6 ans).

Enfants âgés de 6 ans et moins

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que dans le sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 6 ans, des doses de 27,5 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour sont nécessaires pour atteindre des expositions qui sont équivalentes aux doses thérapeutiques de 20 et 30 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

Enfants âgés de plus de 6 ans

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent une exposition comparable à l'eslicarbazépine entre 20 et 30 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes prenant respectivement 800 et 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Études chez le jeune animal

Dans des études à doses répétées chez le jeune chien, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez l'animal adulte.

Dans l'étude de 10 mois, des baisses de la teneur minérale osseuse, de la zone osseuse et/ou de la densité minérale osseuse dans les vertèbres lombaires et/ou le fémur ont été observées chez les animaux femelles traités à haute dose, à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition clinique à l'eslicarbazépine chez l'enfant.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des troubles de la fertilité ont été observés chez la rate ; des baisses du nombre d'implantation et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent également indiquer des effets sur la fertilité des femelles, cependant, les comptages de corps lutéaux n'ont pas été évalués. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane (E415)

Stéarate de macrogol 100

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Saccharinate de sodium (E954)

Arôme artificiel tutti-frutti (contient de la maltodextrine, du propylène glycol, des arômes naturels et artificiels et de la gomme arabique (E414)

Arôme de masquage (contient du propylène glycol, de l'eau et des arômes naturels et artificiels)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture : 2 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.6 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de verre ambre avec avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène dans une boîte en carton. Chaque boîte en carton contient une seringue en polypropylène d'un volume de 10 ml graduées par incréments de 0,2 ml, et un embout adaptateur en copolymère.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/024

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2009
Date de dernier renouvellement : 22 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions décrites dans PGR adopté présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 20 ou 60 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 200 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

20 comprimés
60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/514/021 20 comprimés - Plaquette PVC/ALU
EU/1/09/514/022 60 comprimés - Plaquette PVC/ALU

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :
(uniquement pour l'emballage extérieur)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

Plaquette PVC/ALUMINIUM

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 200 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de flacons PEHD et flacons PEHD de 60 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 200 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/514/023

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 200 mg

(emballage extérieur uniquement)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

(uniquement pour l'emballage extérieur)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 7, 14 ou 28 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 400 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés
14 comprimés
28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/001 7 comprimés - Plaquette ALU/ALU
EU/1/09/514/002 14 comprimés - Plaquette ALU/ALU
EU/1/09/514/003 28 comprimés - Plaquette ALU/ALU
EU/1/09/514/004 7 comprimés - Plaquette PVC/ALU
EU/1/09/514/005 14 comprimés - Plaquette PVC/ALU
EU/1/09/514/006 28 comprimés - Plaquette PVC/ALU

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :
(uniquement pour l'emballage extérieur)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

Plaquette ALU/ALUMINIUM
Plaquette PVC/ALUMINIUM

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 400 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 30 ou 60 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 600 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés
60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/514/007 30 comprimés - Plaquette ALU/ALU
EU/1/09/514/008 60 comprimés - Plaquette ALU/ALU
EU/1/09/514/009 30 comprimés - Plaquette PVC/ALU
EU/1/09/514/010 60 comprimés - Plaquette PVC/ALU

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 600 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :
(uniquement pour l'emballage extérieur)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

Plaquette ALU/ALUMINIUM
Plaquette PVC/ALUMINIUM

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 600 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de flacons PEHD et flacons PEHD de 90 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 600 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/514/011

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 600 mg

(emballage extérieur uniquement)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

(uniquement pour l'emballage extérieur)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 20, 30, 60 ou 90 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

20 comprimés
30 comprimés
60 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 800 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

Plaquette ALU/ALUMINIUM
Plaquette PVC/ALUMINIUM

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de flacons PEHD et flacons PEHD de 90 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/514/020

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 800 mg

(emballage extérieur uniquement)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

(uniquement pour l'emballage extérieur)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton extérieur pour conditionnement multiple (incluant la blue box)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple: 180 (2 boîtes de 90) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/025-026

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 800 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton intermediaire pour conditionnement multiple (sans la blue box)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zebinix 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/514/025-026

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 800 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur / flacon****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zebinix 50 mg/ml suspension buvable
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de suspension buvable contient 50 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et des sulfites
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable

Flacon de 200 ml
Seringue orale (10 ml) (emballage extérieur uniquement)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Bien agiter avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP
Après la première ouverture, la suspension buvable doit être utilisée dans un délai de 2 mois.

Date d'ouverture : ---/---/---

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/514/024

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zebinix 50 mg/ml

(emballage extérieur uniquement)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.
(uniquement pour l'emballage extérieur)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

(uniquement pour l'emballage extérieur)

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Zebinix 200 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zebinix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix
3. Comment prendre Zebinix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zebinix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Zebinix et dans quel cas est il utilisé

Zebinix contient la substance active acétate d'eslicarbazépine.

Zebinix appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Zebinix est indiqué :

- seul (monothérapie) chez des patients adultes ayant un diagnostic récent d'épilepsie
- avec d'autres médicaments antiépileptiques (traitement adjuvant) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans qui présentent des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Zebinix vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix

Ne prenez jamais Zebinix:

- si vous êtes allergique à l'acétate d'eslicarbazépine ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.1;
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zebinix.

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas de cloques ou de décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, des

paupières, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Zebinix. Notez que Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque, ou d'un quelconque trouble du rythme cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si vous avez ce type de pensées au cours de votre traitement par Zebinix, contactez votre médecin immédiatement.

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise de Zebinix exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Faites attention avec Zebinix :

Des réactions cutanées graves et potentiellement fatales incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées après commercialisation chez des patients traités par Zebinix.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou tout autre symptôme cutané (voir rubrique 4), arrêtez de prendre Zebinix et contactez votre médecin et demandez immédiatement un avis médical.

Chez des patients d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise la probabilité d'apparition de réactions cutanées sévères associées à la carbamazépine ou à des composés chimiquement apparentés peut être écartée par une analyse sanguine de ces patients. Votre docteur pourra vous conseiller si un test sanguin est nécessaire avant de prendre Zebinix.

Enfants

Zebinix ne doit pas être donné à l'enfant de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Zebinix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action de Zebinix ou si Zebinix aurait un quelconque effet sur leur action. Indiquez à votre médecin si vous prenez :

- de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants de Zebinix peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- des contraceptifs hormonaux (comme la pilule), car le Zebinix peut diminuer leur efficacité.

- de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- de la rosuvastatine (une substance utilisée pour abaisser le cholestérol).
- un anticoagulant appelé warfarine.
- des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Zebinix, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Voir la rubrique «Grossesse et allaitement» pour plus d'informations sur la contraception.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé de prendre Zebinix si vous êtes enceinte, car les effets de Zebinix sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous prévoyez une grossesse, consultez votre médecin avant d'arrêter votre contraception et avant de commencer une grossesse. Votre médecin pourrait décider de changer votre traitement.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) et de problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques, en particulier lorsque plus d'un médicament antiépileptique sont pris en même temps.

Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament tant que vous n'en avez pas parlé avec votre médecin. Arrêter votre traitement sans consulter votre médecin pourrait provoquer des crises potentiellement dangereuses pour vous et votre enfant à naître. Votre médecin pourra décider de changer votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et ne prévoyez pas de grossesse, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix. Zebinix peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité dans la prévention des grossesses. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Zebinix. En cas d'interruption du traitement par Zebinix, vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception efficace jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours.

Si vous prenez Zebinix pendant la grossesse, votre enfant est également exposé à un risque de problèmes hémorragiques juste après la naissance. Votre médecin pourra vous donner, ainsi qu'à votre enfant, un médicament pour prévenir cet effet.

N'allaitez pas pendant votre traitement par Zebinix. On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. Comment prendre Zebinix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Zebinix, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1 200 mg une fois par jour. Si vous prenez Zebinix seul, votre médecin peut considérer que une dose de 1 600 mg une fois par jour puisse être nécessaire.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte de Zebinix. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Zebinix n'est pas recommandé en cas de problèmes sévères des reins.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Si vous êtes âgé(e) et prenez Zebinix seul, la dose de 1 600 mg n'est pas adaptée à votre cas.

Enfants de plus de 6 ans

Dose en début de traitement

La dose en début de traitement est de 10 mg par kg de poids corporel en une seule prise par jour pendant une ou deux semaines, avant de passer à la dose d'entretien.

Dose d'entretien

En fonction de la réponse à Zebinix, la dose peut être augmentée de 10 mg par kg de poids corporel, à des intervalles d'une ou deux semaines, jusqu'à 30 mg par kg de poids corporel. La dose maximale est de 1200 mg une fois par jour.

Enfants pesant 60 kilos ou plus

Les enfants pesant 60 kilos ou plus doivent prendre la même dose que les adultes.

Une autre forme de ce médicament, par exemple la suspension buvable, peut être mieux adaptée aux enfants. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Zebinix est à usage orale. Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Les comprimés de Zebinix peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez l'écraser et l'ajouter à une petite quantité d'eau ou de compote de pommes en veillant à prendre immédiatement toute la dose.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Si vous avez pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû, vous risquez de présenter plus de crises convulsives ou vous pouvez sentir que votre rythme cardiaque est irrégulier ou plus rapide. Contactez un médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital si vous ressentez un de ces symptômes. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zebinix

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zebinix

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Zebinix. Si votre

médecin décide d'interrompre votre traitement par Zebinix, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Zebinix et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- cloques ou décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, des paupières, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) sont :

- tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- nausées ou vomissements
- maux de tête
- diarrhée
- vision double ou floue
- difficulté à se concentrer
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- tremblements
- éruption cutanée
- analyses sanguines montrant un faible taux de sodium
- appétit diminué
- troubles du sommeil
- difficultés de coordination des mouvements (ataxie)
- prise de poids.

Les effets indésirables **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- maladresse
- allergies
- constipation
- crises
- hypothyroïdie (les symptômes incluent diminution du niveau des hormones thyroïdiennes (détecté lors d'une prise de sang), une intolérance au froid, un épaissement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- problèmes de foie (tels qu'une augmentation des enzymes du foie)
- hypertension ou augmentation importante de la pression artérielle
- hypotension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- analyses sanguines montrant un faible taux de sels (y compris chlorure) ou une baisse du nombre de globules rouges
- déshydratation
- mouvements involontaires des yeux, vision floue ou yeux rouges
- chutes
- brûlure thermique

- troubles de la mémoire ou oublis
- pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- agitation
- déficit de l'attention/hyperactivité
- irritabilité
- troubles de l'humeur ou hallucinations
- difficulté à parler
- saignements de nez
- douleur à la poitrine
- picotement et/ou engourdissement dans une quelconque partie du corps
- migraine
- sensations de brûlure
- sensation anormale au toucher
- troubles de l'odeur
- tintements dans les oreilles (acouphènes)
- troubles auditifs
- gonflement des jambes et des bras
- brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- selles brun sombre
- inflammation des gencives ou mal aux dents
- sueurs ou sécheresse de la peau
- démangeaisons
- modification de l'apparence de la peau (ex. peau rougeâtre)
- perte des cheveux
- infection des voies urinaires
- sensation générale de faiblesse, mal-être ou frissons
- perte de poids
- douleurs musculaires, douleurs dans les membres, faiblesse musculaire
- trouble du métabolisme osseux
- augmentation des protéines osseuses
- bouffées de chaleur, extrémités froides
- rythme cardiaque plus lent ou irrégulier
- sensation de somnolence extrême
- sédation
- troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes)
- toxicité médicamenteuse
- anxiété.

Les effets indésirables de **fréquence indéterminée** (ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles) sont :

- une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- douleurs sévères dans le dos et l'estomac (causé pour une inflammation du pancréas)
- baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections
- taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, décollement de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, yeux rouges et gonflés, pouvant être précédés de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique)
- initialement, symptômes de type grippal, éruption cutanée au visage puis éruption cutanée étendue, fièvre, augmentations des enzymes hépatiques, résultats anormaux des tests sanguins

(éosinophilie), ganglions enflés et atteinte d'autres organes du corps (réaction à un médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

- réaction allergique grave provoquant le gonflement du visage, de la gorge, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes
- urticaire (éruption cutanée accompagnée de démangeaisons)
- léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation significative des convulsions (symptômes possibles de faibles taux de sodium dans le sang en raison d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

L'utilisation de Zebinix est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

On a rapporté des cas de troubles osseux incluant ostéopénie et ostéoporose (amincissement des os) et fractures des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine and oxcarbazépine. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, si vous êtes sous traitement prolongé, si vous avez des antécédents d'ostéoporose ou si vous prenez des stéroïdes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zebinix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les plaquettes, le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Zebinix

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Zebinix et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Zebinix 200 mg sont de forme oblongue et de couleur blanche, d'une longueur de 11 mm. Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 20 ou 60 comprimés, ainsi qu'en flacons (PEHD) munis d'une fermeture de sécurité enfant dans des boîtes de 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : information de l'utilisateur

Zebinix 400 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zebinix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix
3. Comment prendre Zebinix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zebinix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Zebinix et dans quel cas est il utilisé

Zebinix contient la substance active acétate d'eslicarbazépine.

Zebinix appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Zebinix est indiqué :

- seul (monothérapie) chez des patients adultes ayant un diagnostic récent d'épilepsie
- avec d'autres médicaments antiépileptiques (traitement adjuvant) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans qui présentent des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Zebinix vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix

Ne prenez jamais Zebinix:

- si vous êtes allergique à l'acétate d'eslicarbazépine ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.1
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zebinix.

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas de cloques ou de décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, des

paupières, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Zebinix. Notez que Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque, ou d'un quelconque trouble du rythme cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si vous avez ce type de pensées au cours de votre traitement par Zebinix, contactez votre médecin immédiatement.

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise de Zebinix exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Faites attention avec Zebinix :

Des réactions cutanées graves et potentiellement fatales incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées après commercialisation chez des patients traités par Zebinix.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou tout autre symptôme cutané (voir rubrique 4), arrêtez de prendre Zebinix et contactez votre médecin et demandez immédiatement un avis médical.

Chez des patients d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise la probabilité d'apparition de réactions cutanées sévères associées à la carbamazépine ou à des composés chimiquement apparentés peut être écartée par une analyse sanguine de ces patients. Votre docteur pourra vous conseiller si un test sanguin est nécessaire avant de prendre Zebinix.

Enfants

Zebinix ne doit pas être donné à l'enfant de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Zebinix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action de Zebinix ou si Zebinix aurait un quelconque effet sur leur action. Indiquez à votre médecin si vous prenez :

- de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants de Zebinix peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- des contraceptifs hormonaux (comme la pilule), car le Zebinix peut diminuer leur efficacité.

- de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- de la rosuvastatine (une substance utilisée pour abaisser le cholestérol).
- un anticoagulant appelé warfarine.
- des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Zebinix, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Voir la rubrique «Grossesse et allaitement» pour plus d'informations sur la contraception.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé de prendre Zebinix si vous êtes enceinte, car les effets de Zebinix sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous prévoyez une grossesse, consultez votre médecin avant d'arrêter votre contraception et avant de commencer une grossesse. Votre médecin pourrait décider de changer votre traitement.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) et de problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques, en particulier lorsque plus d'un médicament antiépileptique sont pris en même temps.

Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament tant que vous n'en avez pas parlé avec votre médecin. Arrêter votre traitement sans consulter votre médecin pourrait provoquer des crises potentiellement dangereuses pour vous et votre enfant à naître. Votre médecin pourra décider de changer votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et ne prévoyez pas de grossesse, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix. Zebinix peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité dans la prévention des grossesses. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Zebinix. En cas d'interruption du traitement par Zebinix, vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception efficace jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours.

Si vous prenez Zebinix pendant la grossesse, votre enfant est également exposé à un risque de problèmes hémorragiques juste après la naissance. Votre médecin pourra vous donner, ainsi qu'à votre enfant, un médicament pour prévenir cet effet.

N'allaitez pas pendant votre traitement par Zebinix. On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. Comment prendre Zebinix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Zebinix, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1 200 mg une fois par jour. Si vous prenez Zebinix seul, votre médecin peut considérer que une dose de 1 600 mg une fois par jour puisse être nécessaire.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte de Zebinix. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Zebinix n'est pas recommandé en cas de problèmes sévères des reins.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Si vous êtes âgé(e) et prenez Zebinix seul, la dose de 1 600 mg n'est pas adaptée à votre cas.

Enfants de plus de 6 ans

Dose en début de traitement

La dose en début de traitement est de 10 mg par kg de poids corporel en une seule prise par jour pendant une ou deux semaines, avant de passer à la dose d'entretien.

Dose d'entretien

En fonction de la réponse à Zebinix, la dose peut être augmentée de 10 mg par kg de poids corporel, à des intervalles d'une ou deux semaines, jusqu'à 30 mg par kg de poids corporel. La dose maximale est de 1200 mg une fois par jour.

Enfants pesant 60 kilos ou plus

Les enfants pesant 60 kilos ou plus doivent prendre la même dose que les adultes.

Une autre forme de ce médicament, par exemple la suspension buvable, peut être mieux adaptée aux enfants. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Zebinix est à usage orale. Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Les comprimés de Zebinix peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez l'écraser et l'ajouter à une petite quantité d'eau ou de compote de pommes en veillant à prendre immédiatement toute la dose.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avalier en entier.

Si vous avez pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû, vous risquez de présenter plus de crises convulsives ou vous pouvez sentir que votre rythme cardiaque est irrégulier ou plus rapide. Contactez un médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital si vous ressentez un de ces symptômes. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zebinix

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zebinix

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Zebinix. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Zebinix, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Zebinix et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- cloques ou décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, des paupières, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) sont :

- tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- nausées ou vomissements
- maux de tête
- diarrhée
- vision double ou floue
- difficulté à se concentrer
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- tremblements
- éruption cutanée
- analyses sanguines montrant un faible taux de sodium
- appétit diminué
- troubles du sommeil
- difficultés de coordination des mouvements (ataxie)
- prise de poids.

Les effets indésirables **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- maladresse
- allergies
- constipation
- crises
- hypothyroïdie (les symptômes incluent diminution du niveau des hormones thyroïdiennes (détecté lors d'une prise de sang), une intolérance au froid, un épaississement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- problèmes de foie (tels qu'une augmentation des enzymes du foie)
- hypertension ou augmentation importante de la pression artérielle
- hypotension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- analyses sanguines montrant un faible taux de sels (y compris chlorure) ou une baisse du nombre de globules rouges
- déshydratation
- mouvements involontaires des yeux, vision floue ou yeux rouges

- chutes
- brûlure thermique
- troubles de la mémoire ou oublis
- pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- agitation
- déficit de l'attention/hyperactivité
- irritabilité
- troubles de l'humeur ou hallucinations
- difficulté à parler
- saignements de nez
- douleur à la poitrine
- picotement et/ou engourdissement dans une quelconque partie du corps
- migraine
- sensations de brûlure
- sensation anormale au toucher
- troubles de l'odeur
- tintements dans les oreilles (acouphènes)
- troubles auditifs
- gonflement des jambes et des bras
- brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- selles brun sombre
- inflammation des gencives ou mal aux dents
- sueurs ou sécheresse de la peau
- démangeaisons
- modification de l'apparence de la peau (ex. peau rougeâtre)
- perte des cheveux
- infection des voies urinaires
- sensation générale de faiblesse, mal-être ou frissons
- perte de poids
- douleurs musculaires, douleurs dans les membres, faiblesse musculaire
- trouble du métabolisme osseux
- augmentation des protéines osseuses
- bouffées de chaleur, extrémités froides
- rythme cardiaque plus lent ou irrégulier
- sensation de somnolence extrême
- sédation.
- troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes)
- toxicité médicamenteuse
- anxiété.

Les effets indésirables de **fréquence indéterminée** (ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles) sont :

- une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- douleurs sévères dans le dos et l'estomac (causé pour une inflammation du pancréas)
- baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections
- taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, décollement de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, yeux rouges et gonflés, pouvant être précédés de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique)

- initialement, symptômes de type grippal, éruption cutanée au visage puis éruption cutanée étendue, fièvre, augmentations des enzymes hépatiques, résultats anormaux des tests sanguins (éosinophilie), ganglions enflés et atteinte d'autres organes du corps (réaction à un médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
- réaction allergique grave provoquant le gonflement du visage, de la gorge, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes
- urticaire (éruption cutanée accompagnée de démangeaisons)
- léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation significative des convulsions (symptômes possibles de faibles taux de sodium dans le sang en raison d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

L'utilisation de Zebinix est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

On a rapporté des cas de troubles osseux incluant ostéopénie et ostéoporose (amincissement des os) et fractures des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine and oxcarbazépine. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, si vous êtes sous traitement prolongé, si vous avez des antécédents d'ostéoporose ou si vous prenez des stéroïdes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zebinix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les plaquettes, le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Zebinix

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 400 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Zebinix et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Zebinix 400 mg sont ronds et biconvexes et de couleur blanche, d'un diamètre de 11 mm. Ils portent la mention « ESL 400 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 7, 14 ou 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Zebinix 600 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zebinix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix
3. Comment prendre Zebinix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zebinix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Zebinix et dans quel cas est il utilisé

Zebinix contient la substance active acétate d'eslicarbazépine.

Zebinix appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Zebinix est indiqué :

- seul (monothérapie) chez des patients adultes ayant un diagnostic récent d'épilepsie
- avec d'autres médicaments antiépileptiques (traitement adjuvant) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans qui présentent des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Zebinix vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix

Ne prenez jamais Zebinix:

- si vous êtes allergique à l'acétate d'eslicarbazépine ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.1
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zebinix.

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas de cloques ou de décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, des

paupières, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Zebinix. Notez que Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque, ou d'un quelconque trouble du rythme cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si vous avez ce type de pensées au cours de votre traitement par Zebinix, contactez votre médecin immédiatement.

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise de Zebinix exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Faites attention avec Zebinix :

Des réactions cutanées graves et potentiellement fatales incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées après commercialisation chez des patients traités par Zebinix.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou tout autre symptôme cutané (voir rubrique 4), arrêtez de prendre Zebinix et contactez votre médecin et demandez immédiatement un avis médical.

Chez des patients d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise la probabilité d'apparition de réactions cutanées sévères associées à la carbamazépine ou à des composés chimiquement apparentés peut être écartée par une analyse sanguine de ces patients. Votre docteur pourra vous conseiller si un test sanguin est nécessaire avant de prendre Zebinix.

Enfants

Zebinix ne doit pas être donné à l'enfant de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Zebinix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action de Zebinix ou si Zebinix aurait un quelconque effet sur leur action. Indiquez à votre médecin si vous prenez :

- de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants de Zebinix peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- des contraceptifs hormonaux (comme la pilule), car le Zebinix peut diminuer leur efficacité.

- de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- de la rosuvastatine (une substance utilisée pour abaisser le cholestérol).
- un anticoagulant appelé warfarine.
- des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Zebinix, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Voir la rubrique «Grossesse et allaitement» pour plus d'informations sur la contraception.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé de prendre Zebinix si vous êtes enceinte, car les effets de Zebinix sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous prévoyez une grossesse, consultez votre médecin avant d'arrêter votre contraception et avant de commencer une grossesse. Votre médecin pourrait décider de changer votre traitement.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) et de problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques, en particulier lorsque plus d'un médicament antiépileptique sont pris en même temps.

Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament tant que vous n'en avez pas parlé avec votre médecin. Arrêter votre traitement sans consulter votre médecin pourrait provoquer des crises potentiellement dangereuses pour vous et votre enfant à naître. Votre médecin pourra décider de changer votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et ne prévoyez pas de grossesse, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix. Zebinix peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité dans la prévention des grossesses. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Zebinix. En cas d'interruption du traitement par Zebinix, vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception efficace jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours.

Si vous prenez Zebinix pendant la grossesse, votre enfant est également exposé à un risque de problèmes hémorragiques juste après la naissance. Votre médecin pourra vous donner, ainsi qu'à votre enfant, un médicament pour prévenir cet effet.

N'allaitez pas pendant votre traitement par Zebinix. On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. Comment prendre Zebinix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Zebinix, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1 200 mg une fois par jour. Si vous prenez Zebinix seul, votre médecin peut considérer que une dose de 1 600 mg une fois par jour puisse être nécessaire.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte de Zebinix. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Zebinix n'est pas recommandé en cas de problèmes sévères des reins.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Si vous êtes âgé(e) et prenez Zebinix seul, la dose de 1 600 mg n'est pas adaptée à votre cas.

Enfants de plus de 6 ans

Dose en début de traitement

La dose en début de traitement est de 10 mg par kg de poids corporel en une seule prise par jour pendant une ou deux semaines, avant de passer à la dose d'entretien.

Dose d'entretien

En fonction de la réponse à Zebinix, la dose peut être augmentée de 10 mg par kg de poids corporel, à des intervalles d'une ou deux semaines, jusqu'à 30 mg par kg de poids corporel. La dose maximale est de 1200 mg une fois par jour.

Enfants pesant 60 kilos ou plus

Les enfants pesant 60 kilos ou plus doivent prendre la même dose que les adultes.

Une autre forme de ce médicament, par exemple la suspension buvable, peut être mieux adaptée aux enfants. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Zebinix est à usage orale. Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Les comprimés de Zebinix peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez l'écraser et l'ajouter à une petite quantité d'eau ou de compote de pommes en veillant à prendre immédiatement toute la dose.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Si vous avez pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû, vous risquez de présenter plus de crises convulsives ou vous pouvez sentir que votre rythme cardiaque est irrégulier ou plus rapide. Contactez un médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital si vous ressentez un de ces symptômes. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zebinix

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zebinix

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Zebinix. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Zebinix, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Zebinix et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- cloques ou décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, des paupières de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) sont :

- tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- nausées ou vomissements
- maux de tête
- diarrhée
- vision double ou floue
- difficulté à se concentrer
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- tremblements
- éruption cutanée
- analyses sanguines montrant un faible taux de sodium
- appétit diminué
- troubles du sommeil
- difficultés de coordination des mouvements (ataxie)
- prise de poids.

Les effets indésirables **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- maladresse
- allergies
- constipation
- crises
- hypothyroïdie (les symptômes incluent diminution du niveau des hormones thyroïdiennes (détecté lors d'une prise de sang), une intolérance au froid, un épaississement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- problèmes de foie (tels qu'une augmentation des enzymes du foie)
- hypertension ou augmentation importante de la pression artérielle
- hypotension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- analyses sanguines montrant un faible taux de sels (y compris chlorure) ou une baisse du nombre de globules rouges
- déshydratation
- mouvements involontaires des yeux, vision floue ou yeux rouges

- chutes
- brûlure thermique
- troubles de la mémoire ou oublis
- pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- agitation
- déficit de l'attention/hyperactivité
- irritabilité
- troubles de l'humeur ou hallucinations
- difficulté à parler
- saignements de nez
- douleur à la poitrine
- picotement et/ou engourdissement dans une quelconque partie du corps
- migraine
- sensations de brûlure
- sensation anormale au toucher
- troubles de l'odeur
- tintements dans les oreilles (acouphènes)
- troubles auditifs
- gonflement des jambes et des bras
- brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- selles brun sombre
- inflammation des gencives ou mal aux dents
- sueurs ou sécheresse de la peau
- démangeaisons
- modification de l'apparence de la peau (ex. peau rougeâtre)
- perte des cheveux
- infection des voies urinaires
- sensation générale de faiblesse, mal-être ou frissons
- perte de poids
- douleurs musculaires, douleurs dans les membres, faiblesse musculaire
- trouble du métabolisme osseux
- augmentation des protéines osseuses
- bouffées de chaleur, extrémités froides
- rythme cardiaque plus lent ou irrégulier
- sensation de somnolence extrême
- sédation
- troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes)
- toxicité médicamenteuse
- anxiété.

Les effets indésirables de **fréquence indéterminée** (ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles) sont :

- une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- douleurs sévères dans le dos et l'estomac (causé pour une inflammation du pancréas)
- baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections
- taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, décollement de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, yeux rouges et gonflés, pouvant être précédés de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique)

- initialement, symptômes de type grippal, éruption cutanée au visage puis éruption cutanée étendue, fièvre, augmentations des enzymes hépatiques, résultats anormaux des tests sanguins (éosinophilie), ganglions enflés et atteinte d'autres organes du corps (réaction à un médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
- réaction allergique grave provoquant le gonflement du visage, de la gorge, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes
- urticaire (éruption cutanée accompagnée de démangeaisons)
- léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation significative des convulsions (symptômes possibles de faibles taux de sodium dans le sang en raison d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

L'utilisation de Zebinix est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

On a rapporté des cas de troubles osseux incluant ostéopénie et ostéoporose (amincissement des os) et fractures des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine and oxcarbazépine. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, si vous êtes sous traitement prolongé, si vous avez des antécédents d'ostéoporose ou si vous prenez des stéroïdes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zebinix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les plaquettes, le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Zebinix

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Zebinix et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Zebinix 600 mg sont blancs et de forme oblongue, d'une longueur de 17,3 mm. Ils portent la mention « ESL 600 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 30 ou 60 comprimés, ainsi qu'en flacons (PEHD) munis d'une fermeture de sécurité enfant dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Zebinix 800 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zebinix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix
3. Comment prendre Zebinix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zebinix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Zebinix et dans quel cas est il utilisé

Zebinix contient la substance active acétate d'eslicarbazépine.

Zebinix appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Zebinix est indiqué :

- seul (monothérapie) chez des patients adultes ayant un diagnostic récent d'épilepsie
- avec d'autres médicaments antiépileptiques (traitement adjuvant) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans qui présentent des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Zebinix vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix

Ne prenez jamais Zebinix:

- si vous êtes allergique à l'acétate d'eslicarbazépine ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.1
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zebinix.

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas de cloques ou de décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, des

paupières, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Zebinix. Notez que Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque, ou d'un quelconque trouble du rythme cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si vous avez ce type de pensées au cours de votre traitement par Zebinix, contactez votre médecin immédiatement.

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise de Zebinix exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Faites attention avec Zebinix :

Des réactions cutanées graves et potentiellement fatales incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées après commercialisation chez des patients traités par Zebinix.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou tout autre symptôme cutané (voir rubrique 4), arrêtez de prendre Zebinix et contactez votre médecin et demandez immédiatement un avis médical.

Chez des patients d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise la probabilité d'apparition de réactions cutanées sévères associées à la carbamazépine ou à des composés chimiquement apparentés peut être écartée par une analyse sanguine de ces patients. Votre docteur pourra vous conseiller si un test sanguin est nécessaire avant de prendre Zebinix.

Enfants

Zebinix ne doit pas être donné à l'enfant de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Zebinix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action de Zebinix ou si Zebinix aurait un quelconque effet sur leur action. Indiquez à votre médecin si vous prenez :

- de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants de Zebinix peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- des contraceptifs hormonaux (comme la pilule), car le Zebinix peut diminuer leur efficacité.

- de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- de la rosuvastatine (une substance utilisée pour abaisser le cholestérol).
- un anticoagulant appelé warfarine.
- des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Zebinix, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Voir la rubrique «Grossesse et allaitement» pour plus d'informations sur la contraception.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé de prendre Zebinix si vous êtes enceinte, car les effets de Zebinix sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous prévoyez une grossesse, consultez votre médecin avant d'arrêter votre contraception et avant de commencer une grossesse. Votre médecin pourrait décider de changer votre traitement.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) et de problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques, en particulier lorsque plus d'un médicament antiépileptique sont pris en même temps.

Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament tant que vous n'en avez pas parlé avec votre médecin. Arrêter votre traitement sans consulter votre médecin pourrait provoquer des crises potentiellement dangereuses pour vous et votre enfant à naître. Votre médecin pourra décider de changer votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et ne prévoyez pas de grossesse, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix. Zebinix peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité dans la prévention des grossesses. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Zebinix. En cas d'interruption du traitement par Zebinix, vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception efficace jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours.

Si vous prenez Zebinix pendant la grossesse, votre enfant est également exposé à un risque de problèmes hémorragiques juste après la naissance. Votre médecin pourra vous donner, ainsi qu'à votre enfant, un médicament pour prévenir cet effet.

N'allaitez pas pendant votre traitement par Zebinix. On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. Comment prendre Zebinix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin . Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Zebinix, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1 200 mg une fois par jour. Si vous prenez Zebinix seul, votre médecin peut considérer que une dose de 1 600 mg une fois par jour puisse être nécessaire.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte de Zebinix. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Zebinix n'est pas recommandé en cas de problèmes sévères des reins.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Si vous êtes âgé(e) et prenez Zebinix seul, la dose de 1 600 mg n'est pas adaptée à votre cas.

Enfants de plus de 6 ans

Dose en début de traitement

La dose en début de traitement est de 10 mg par kg de poids corporel en une seule prise par jour pendant une ou deux semaines, avant de passer à la dose d'entretien.

Dose d'entretien

En fonction de la réponse à Zebinix, la dose peut être augmentée de 10 mg par kg de poids corporel, à des intervalles d'une ou deux semaines, jusqu'à 30 mg par kg de poids corporel. La dose maximale est de 1200 mg une fois par jour.

Enfants pesant 60 kilos ou plus

Les enfants pesant 60 kilos ou plus doivent prendre la même dose que les adultes.

Une autre forme de ce médicament, par exemple la suspension buvable, peut être mieux adaptée aux enfants. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Zebinix est à usage orale. Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Les comprimés de Zebinix peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez l'écraser et l'ajouter à une petite quantité d'eau ou de compote de pommes en veillant à prendre immédiatement toute la dose.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Si vous avez pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû, vous risquez de présenter plus de crises convulsives ou vous pouvez sentir que votre rythme cardiaque est irrégulier ou plus rapide. Contactez un médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital si vous ressentez un de ces symptômes. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zebinix

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zebinix

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Zebinix. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Zebinix, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Zebinix et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- cloques ou décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, des paupières, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) sont :

- tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- nausées ou vomissements
- maux de tête
- diarrhée
- vision double ou floue
- difficulté à se concentrer
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- tremblements
- éruption cutanée
- analyses sanguines montrant un faible taux de sodium
- appétit diminué
- troubles du sommeil
- difficultés de coordination des mouvements (ataxie)
- prise de poids.

Les effets indésirables **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- maladresse
- allergies
- constipation
- crises
- hypothyroïdie (les symptômes incluent diminution du niveau des hormones thyroïdiennes (détecté lors d'une prise de sang), une intolérance au froid, un épaississement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- problèmes de foie (tels qu'une augmentation des enzymes du foie)
- hypertension ou augmentation importante de la pression artérielle
- hypotension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- analyses sanguines montrant un faible taux de sels (y compris chlorure) ou une baisse du nombre de globules rouges
- déshydratation
- mouvements involontaires des yeux, vision floue ou yeux rouges

- chutes
- brûlure thermique
- troubles de la mémoire ou oublis
- pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- agitation
- déficit de l'attention/hyperactivité
- irritabilité
- troubles de l'humeur ou hallucinations
- difficulté à parler
- saignements de nez
- douleur à la poitrine
- picotement et/ou engourdissement dans une quelconque partie du corps
- migraine
- sensations de brûlure
- sensation anormale au toucher
- troubles de l'odeur
- tintements dans les oreilles (acouphènes)
- troubles auditifs
- gonflement des jambes et des bras
- brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- selles brun sombre
- inflammation des gencives ou mal aux dents
- sueurs ou sécheresse de la peau
- démangeaisons
- modification de l'apparence de la peau (ex. peau rougeâtre)
- perte des cheveux
- infection des voies urinaires
- sensation générale de faiblesse, mal-être ou frissons
- perte de poids douleurs musculaires, douleurs dans les membres, faiblesse musculaire
- trouble du métabolisme osseux
- augmentation des protéines osseuses
- bouffées de chaleur, extrémités froides
- rythme cardiaque plus lent ou irrégulier
- sensation de somnolence extrême
- sédation
- troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes)
- toxicité médicamenteuse
- anxiété.

Les effets indésirables de **fréquence indéterminée** (ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles) sont :

- une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- douleurs sévères dans le dos et l'estomac (causé pour une inflammation du pancréas)
- baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections
- taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, décollement de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, yeux rouges et gonflés, pouvant être précédés de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique)

- initialement, symptômes de type grippal, éruption cutanée au visage puis éruption cutanée étendue, fièvre, augmentations des enzymes hépatiques, résultats anormaux des tests sanguins (éosinophilie), ganglions enflés et atteinte d'autres organes du corps (réaction à un médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
- réaction allergique grave provoquant le gonflement du visage, de la gorge, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes
- urticaire (éruption cutanée accompagnée de démangeaisons)
- léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation significative des convulsions (symptômes possibles de faibles taux de sodium dans le sang en raison d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

L'utilisation de Zebinix est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

On a rapporté des cas de troubles osseux incluant ostéopénie et ostéoporose (amincissement des os) et fractures des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine and oxcarbazépine. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, si vous êtes sous traitement prolongé, si vous avez des antécédents d'ostéoporose ou si vous prenez des stéroïdes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zebinix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les plaquettes, le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Zebinix

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Zebinix et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Zebinix 800 mg sont blancs et de forme oblongue, d'une longueur de 19 mm. Ils portent la mention « ESL 800 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 20, 30, 60 ou 90 comprimés ou dans des conditionnements multiples composés de 180 (2x90) comprimés, ainsi qu'en flacons (PEHD) munis d'une fermeture de sécurité enfant dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Zebinix 50 mg suspension buvable

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zebinix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix
3. Comment prendre Zebinix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zebinix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Zebinix et dans quel cas est il utilisé

Zebinix contient la substance active acétate d'eslicarbazépine.

Zebinix appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Zebinix est indiqué :

- seul (monothérapie) chez des patients adultes ayant un diagnostic récent d'épilepsie
- avec d'autres médicaments antiépileptiques (traitement adjuvant) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans qui présentent des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Zebinix vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zebinix

Ne prenez jamais Zebinix:

- si vous êtes allergique à l'acétate d'eslicarbazépine ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.1
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zebinix.

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas de cloques ou de décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, des paupières, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.
- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Zebinix. Notez que Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Zebinix ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque, ou d'un quelconque trouble du rythme cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si vous avez ce type de pensées au cours de votre traitement par Zebinix, contactez votre médecin immédiatement.

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise de Zebinix exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Faites attention avec Zebinix :

Des réactions cutanées graves et potentiellement fatales incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées après commercialisation chez des patients traités par Zebinix.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou tout autre symptôme cutané (voir rubrique 4), arrêtez de prendre Zebinix et contactez votre médecin et demandez immédiatement un avis médical.

Chez des patients d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise la probabilité d'apparition de réactions cutanées sévères associées à la carbamazépine ou à des composés chimiquement apparentés peut être écartée par une analyse sanguine de ces patients. Votre docteur pourra vous conseiller si un test sanguin est nécessaire avant de prendre Zebinix.

Enfants

Zebinix ne doit pas être donné à l'enfant de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Zebinix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action de Zebinix ou si Zebinix aurait un quelconque effet sur leur action. Indiquez à votre médecin si vous prenez :

- de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants de Zebinix peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.

- des contraceptifs hormonaux (comme la pilule), car le Zebinix peut diminuer leur efficacité.
- de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- de la rosuvastatine (une substance utilisée pour abaisser le cholestérol).
- un anticoagulant appelé warfarine.
- des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Zebinix, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Voir la rubrique «Grossesse et allaitement» pour plus d'informations sur la contraception.

Grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé de prendre Zebinix si vous êtes enceinte, car les effets de Zebinix sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous prévoyez une grossesse, consultez votre médecin avant d'arrêter votre contraception et avant de commencer une grossesse. Votre médecin pourrait décider de changer votre traitement.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) et de problèmes de développement neurologique (développement du cerveau) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques, en particulier lorsque plus d'un médicament antiépileptique sont pris en même temps.

Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament tant que vous n'en avez pas parlé avec votre médecin. Arrêter votre traitement sans consulter votre médecin pourrait provoquer des crises potentiellement dangereuses pour vous et votre enfant à naître. Votre médecin pourra décider de changer votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et ne prévoyez pas de grossesse, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix. Zebinix peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité dans la prévention des grossesses. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Zebinix. En cas d'interruption du traitement par Zebinix, vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception efficace jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours.

Si vous prenez Zebinix pendant la grossesse, votre enfant est également exposé à un risque de problèmes hémorragiques juste après la naissance. Votre médecin pourra vous donner, ainsi qu'à votre enfant, un médicament pour prévenir cet effet.

N'allaitez pas pendant votre traitement par Zebinix. On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que Zebinix entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

Zebinix contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et des sulfites

La suspension buvable Zebinix contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut entraîner des réactions allergiques (éventuellement à retardement), et des sulfites qui peuvent dans de rares cas provoquer des réactions d'hypersensibilité et des bronchospasmes.

3. Comment prendre Zebinix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Zebinix, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1 200 mg une fois par jour. Si vous prenez Zebinix seul, votre médecin peut considérer que une dose de 1 600 mg une fois par jour puisse être nécessaire.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte de Zebinix. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Zebinix n'est pas recommandé en cas de problèmes sévères des reins.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Si vous êtes âgé(e) et prenez Zebinix seul, la dose de 1 600 mg n'est pas adaptée à votre cas.

Enfants de plus de 6 ans

Dose en début de traitement

La dose en début de traitement est de 10 mg par kg de poids corporel en une seule prise par jour pendant une ou deux semaines, avant de passer à la dose d'entretien.

Dose d'entretien

En fonction de la réponse à Zebinix, la dose peut être augmentée de 10 mg par kg de poids corporel, à des intervalles d'une ou deux semaines, jusqu'à 30 mg par kg de poids corporel. La dose maximale est de 1200 mg une fois par jour.

Enfants pesant 60 kilos ou plus

Les enfants pesant 60 kilos ou plus doivent prendre la même dose que les adultes.

Une autre forme de ce médicament, par exemple la suspension buvable, peut être mieux adaptée aux enfants. Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Zebinix est à usage orale.

La suspension buvable Zebinix peut être prise au cours ou en dehors des repas.

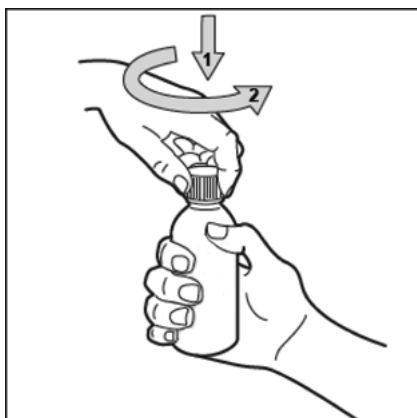
Agitez bien le flacon avant utilisation.

Utilisez toujours la seringue orale fournie pour prendre votre médicament.

Mode d'emploi :

1^{ère} étape : sortez le flacon, la seringue orale et l'embout adaptateur de la boîte.

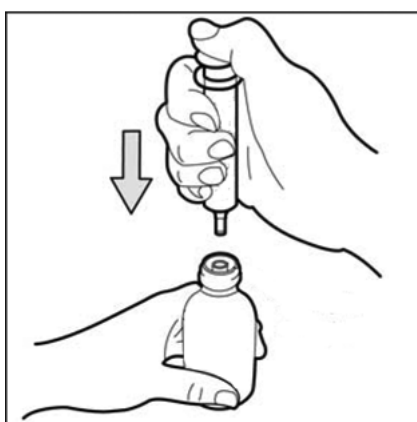
2° étape : secouez le flacon pendant au moins 10 secondes et retirez le bouchon avec sécurité enfant en l'enfonçant et en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).



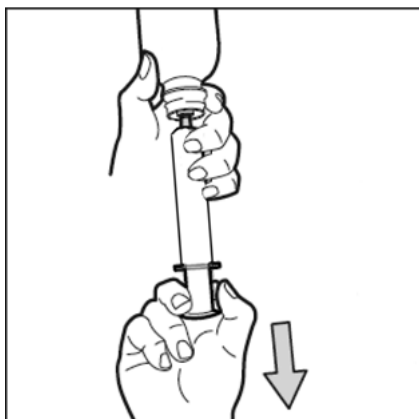
3° étape : insérez l'embout adaptateur dans le goulot du flacon. Il peut être nécessaire d'exercer une légère force sur l'embout adaptateur pour qu'il soit bien en place. Une fois inséré, l'embout adaptateur ne doit plus être retiré du flacon. Le flacon peut être refermé avec le bouchon même avec l'embout adaptateur en place.



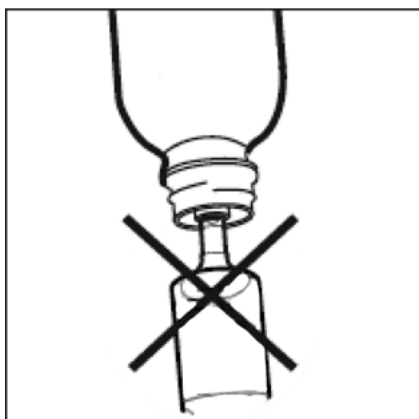
4° étape : pour faciliter le dosage, déterminez le volume souhaité dans la seringue en déplaçant le piston. Insérez la pointe de la seringue orale dans l'ouverture de l'embout adaptateur tout en maintenant le flacon à la verticale. Poussez le piston jusqu'en bas. La pression ainsi créée dans le flacon aide à obtenir la dose souhaitée en poussant la suspension hors du flacon dans la seringue orale.



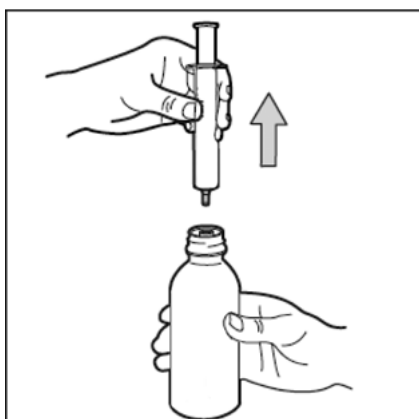
5^e étape : maintenez la seringue orale en place et retournez le flacon tête en bas.
Tirez doucement le piston de la seringue orale jusqu'au volume souhaitée.



6^e étape : s'il y a des bulles d'air dans la seringue, poussez le piston vers le haut juste assez pour faire sortir les plus grosses bulles. Ensuite, tirez doucement le piston pour revenir à la dose prescrite par votre médecin.



7^e étape : remettez le flacon en position initiale et retirez toute la seringue orale du flacon. Veillez à ne pas appuyer sur le piston lors du retrait de la seringue.



8^e étape : replacez le bouchon sur le flacon en le vissant dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite).



9^e étape : introduisez la seringue orale dans la bouche, contre l'intérieur de la joue. Appuyez doucement sur le piston jusqu'au bout pour libérer Zebinix dans la bouche.

10^e étape : rincez la seringue orale vide après chaque utilisation dans un verre d'eau propre. Répétez cette opération trois fois.

Rangez le flacon et la seringue orale dans la boîte jusqu'à la prochaine utilisation.

Si vous avez pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zebinix que vous n'auriez dû, vous risquez de présenter plus de crises convulsives ou vous pouvez sentir que votre rythme cardiaque est irrégulier ou plus rapide. Contactez un médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital si vous ressentez un de ces symptômes. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zebinix

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zebinix

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Zebinix. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Zebinix, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Zebinix et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- cloques ou décollement de la peau et/ou des membranes muqueuses, éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, des paupières, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables **très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) sont :

- tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- nausées ou vomissements
- maux de tête
- diarrhée
- vision double ou floue
- difficulté à se concentrer
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- tremblements
- éruption cutanée
- analyses sanguines montrant un faible taux de sodium
- appétit diminué
- troubles du sommeil
- difficultés de coordination des mouvements (ataxie)
- prise de poids.

Les effets indésirables **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- maladresse
- allergies
- constipation
- crises
- hypothyroïdie (les symptômes incluent diminution du niveau des hormones thyroïdiennes (détecté lors d'une prise de sang), une intolérance au froid, un épaississement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- problèmes de foie (tels qu'une augmentation des enzymes du foie)
- hypertension ou augmentation importante de la pression artérielle
- hypotension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- analyses sanguines montrant un faible taux de sels (y compris chlorure) ou une baisse du nombre de globules rouges
- déshydratation
- mouvements involontaires des yeux, vision floue ou yeux rouges
- chutes
- brûlure thermique
- troubles de la mémoire ou oublis
- pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- agitation
- déficit de l'attention/hyperactivité
- irritabilité
- troubles de l'humeur ou hallucinations
- difficulté à parler
- saignements de nez
- douleur à la poitrine
- picotement et/ou engourdissement dans une quelconque partie du corps
- migraine
- sensations de brûlure
- sensation anormale au toucher
- troubles de l'odeur
- tintements dans les oreilles (acouphènes)
- troubles auditifs
- gonflement des jambes et des bras

- brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- selles brun sombre
- inflammation des gencives ou mal aux dents
- sueurs ou sécheresse de la peau
- démangeaisons
- modification de l'apparence de la peau (ex. peau rougeâtre)
- perte des cheveux
- infection des voies urinaires
- sensation générale de faiblesse, mal-être ou frissons
- perte de poids
- douleurs musculaires, douleurs dans les membres, faiblesse musculaire
- trouble du métabolisme osseux
- augmentation des protéines osseuses
- bouffées de chaleur, extrémités froides
- rythme cardiaque plus lent ou irrégulier
- sensation de somnolence extrême
- sédation
- troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes)
- toxicité médicamenteuse
- anxiété

Les effets indésirables de **fréquence indéterminée** (ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles) sont :

- une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- douleurs sévères dans le dos et l'estomac (causé pour une inflammation du pancréas)
- baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections
- taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, décollement de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, yeux rouges et gonflés, pouvant être précédés de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique)
- initialement, symptômes de type grippal, éruption cutanée au visage puis éruption cutanée étendue, fièvre, augmentations des enzymes hépatiques, résultats anormaux des tests sanguins (éosinophilie), ganglions enflés et atteinte d'autres organes du corps (réaction à un médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
- réaction allergique grave provoquant le gonflement du visage, de la gorge, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes
- urticaire (éruption cutanée accompagnée de démangeaisons)
- léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation significative des convulsions (symptômes possibles de faibles taux de sodium dans le sang en raison d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

L'utilisation de Zebinix est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

On a rapporté des cas de troubles osseux incluant ostéopénie et ostéoporose (amincissement des os) et fractures des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine and oxcarbazépine. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, si vous êtes sous traitement prolongé, si vous avez des antécédents d'ostéoporose ou si vous prenez des stéroïdes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zebinix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Après ouverture du flacon, vous pouvez utiliser le contenu pendant 2 mois maximum.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Zebinix

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque ml de suspension orale contient 50 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
Les autres composants sont : gomme xanthane (E415), stéarate de macrogol 100, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), saccharinate de sodium (E954), arôme artificiel tutti-frutti (contient de la maldodextrine, du propylène glycol, des arômes naturels et artificiels et de la gomme arabique (E414)), arôme de masquage (contient du propylène glycol, de l'eau et des arômes naturels et artificiels) et eau purifiée.

Qu'est-ce que Zebinix et contenu de l'emballage extérieur

Zebinix 50 mg/ml est une suspension buvable blanche à blanc cassé.

La suspension buvable est présentée en flacon de verre ambre avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant 200 ml de suspension buvable, dans une boîte en carton. Chaque boîte en carton contient une seringue en polypropylène d'un volume de 10 ml graduées par incréments de 0,2 ml, et un embout adaptateur en copolymère.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Italia

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

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'acétate d'eslicarbazépine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Syndrome de type SIADH

Sur la base des données disponibles sur le SIADH ou syndrome de type SIADH, deux cas avec une relation probable et 13 cas avec une relation causale possible avec l'ESL ont été identifiés - le PRAC considère que les informations sur le produit doivent être mises à jour en conséquence. La formulation proposée est conforme aux informations d'autres agents de la famille des dibenzazépines, à savoir la carbamazépine et l'oxcarbazépine.

Trouble hépatique lié au médicament

Sur la base des données disponibles sur les troubles hépatiques liés au médicament, six cas d'augmentation de la gamma-glutamyltransférase étaient potentiellement liés à l'ESL selon RUCAM. Les preuves de l'existence de DILI plus graves, c'est-à-dire d'une hépatite aiguë ou d'une lésion hépatocellulaire, n'étaient pas suffisantes pour établir une relation de cause à effet. Il n'y a eu qu'un seul cas de DILI plus sévère (hépatite aiguë) avec un arrêt du traitement (déchallenge) positif suggestif pour l'ESL (possible selon RUCAM). L'augmentation des transaminases pouvant s'accompagner d'une augmentation de la GGT, il est recommandé d'utiliser le terme général « augmentation des enzymes hépatiques ».

Utilisation pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer

Sur la base des données disponibles sur l'utilisation pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, le PRAC recommande de mettre à jour la formulation de la section 4.6. Actuellement, il n'y a aucune information indiquant si l'utilisation de l'ESL est recommandée ou non pendant la grossesse. De plus, les informations fournies doivent être modifiées selon les informations des autres médicaments antiépileptiques récemment révisées dans le but de refléter les informations concernant les risques associés à l'utilisation pendant la grossesse, la nécessité d'une contraception efficace et de conseils dispensés aux femmes en âge de procréer et le potentiel d'interaction avec la contraception hormonale, afin de fournir un niveau d'information similaire.

Le CMDP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'acétate d'eslicarbazépine, le CMDP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant l'acétate d'eslicarbazépine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.