

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zebinix 200 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse oblunghe bianche, con la scritta 'ESL 200' impressa su un lato e un'incisura sull'altro, lunghe 11 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zebinix è indicato come:

- monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi;
- terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Zebinix può essere assunto come monoterapia o in aggiunta a una terapia anticonvulsiva in corso. La dose iniziale raccomandata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1.200 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti in regime di monoterapia possono beneficiare di una dose di 1.600 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Popolazioni particolari*

##### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana, a condizione che la funzione renale non sia disturbata. A causa dei dati molto limitati sul regime di monoterapia con 1.600 mg negli anziani, tale dose non è raccomandata in questa popolazione.

##### *Compromissione renale*

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti, adulti e bambini di età superiore ai 6 anni, con compromissione renale aggiustando così la dose in base alla clearance della creatinina ( $Cl_{Cr}$ ):

- $Cl_{Cr} > 60$  mL/min: non sono necessari aggiustamenti di dose
- $Cl_{Cr} 30-60$  mL/min: dose iniziale di 200 mg (o 5 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) una volta al giorno o 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni). È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale

- $CL_{CR} < 30$  mL/min: non disponendo di dati sufficienti non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione renale severa.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini di età superiore ai 6 anni*

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/kg/die una volta al giorno. La dose deve essere aumentata con incrementi settimanali o bisettimanali di 10 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in base alla risposta individuale. La dose massima è di 1.200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Bambini con peso corporeo $\geq 60$ kg*

I bambini con peso corporeo pari o superiore a 60 kg devono ricevere la stessa dose degli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Zebinix può essere assunto con o senza cibo.

Per i pazienti impossibilitati a deglutire le compresse intere, le compresse possono essere frantumate e mescolate ad acqua o alimenti molli, come purea di mele, immediatamente prima dell'uso e somministrate per via orale.

#### *Passaggio da un preparato a un altro*

Sulla base dei dati comparativi sulla biodisponibilità delle compresse e della sospensione orale, il passaggio da una formulazione all'altra è consentito.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi randomizzati e controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un rischio aumentato per l'eslicarbazepina acetato. Pertanto si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidari.

## Disturbi del sistema nervoso

Eslicarbazepina acetato è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che possono aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

## Altre avvertenze e precauzioni

Qualora sia necessario interrompere l'uso di Zebinix si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle crisi epilettiche.

## Reazioni cutanee

Una eruzione cutanea si è sviluppata come reazione avversa nell'1,2% di tutta la popolazione trattata con Zebinix negli studi clinici in pazienti epilettici. Nei pazienti che assumevano Zebinix sono stati segnalati casi di orticaria e angioedema. Nel contesto di una reazione di ipersensibilità/anafilattica associata a edema laringeo, l'angioedema può essere fatale. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'eslicarbazepina acetato e avviare un trattamento alternativo.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Zebinix e prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno). Nei pazienti che manifestano tali reazioni, il trattamento con Zebinix non deve essere ripreso in alcun momento.

## Allele HLA-B\* 1502 - nella popolazione cinese Han, thailandese e in altre popolazioni asiatiche

È stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza di HLA-B\* 1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare reazioni cutanee severe conosciute come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica di eslicarbazepina acetato è simile a quella di carbamazepina ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B\*1502 possano anche essere esposti al rischio di sviluppare una SSJ dopo il trattamento con eslicarbazepina acetato. La prevalenza del carrier di HLA-B\*1502 è circa del 10 % nelle popolazioni cinese Han e thailandese. Laddove possibile, questi soggetti devono essere valutati per la presenza di questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o principi attivi chimicamente correlati. Se i pazienti di queste origini etniche risultano positivi per l'allele HLA- B\*1502, l'uso di eslicarbazepina acetato può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. Data la prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad es. superiore al 15% nelle Filippine e in Malesia), si può prendere in considerazione il ricorso a test genetici nelle popolazioni a rischio per la presenza di HLA- B\*1502.

## Allele HLA-A\*3101 - popolazioni di discendenza europea e giapponese

Alcuni dati suggeriscono che HLA-A\*3101 sia associato a un rischio aumentato di reazioni cutanee avverse indotte da carbamazepina tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), rash da farmaco con eosinofilia (sindrome DRESS) o pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) meno severa e rash maculopapulare nei soggetti di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A\*3101 varia ampiamente da una popolazione etnica all'altra. L'allele HLA-A\*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa del 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A\*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee indotte da carbamazepina (generalmente le meno severe) dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non si dispone di dati sufficienti a supporto di una raccomandazione dello screening per HLA-A\*3101 prima di iniziare un trattamento con carbamazepina o composti chimicamente correlati.

Nel caso in cui in pazienti di origine europea o giapponese sia nota la positività per l'allele HLA-A\*3101, l'utilizzo di carbamazepina o composti chimicamente correlati può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi.

### Iponatriemia

Nell'1,5% dei pazienti trattati con Zebinix è stata riportata iponatriemia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatriemia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi epilettiche, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatriemia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatriemia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono essi stessi indurre iponatriemia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina), si devono controllare i livelli di sodiemia sierica prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatriemia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatriemia clinicamente rilevante è necessario sospendere l'eslicarbazepina acetato.

### Intervallo PR

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

### Compromissione renale

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con  $CL_{CR} < 30$  mL/min.

### Compromissione epatica

Dato che i dati clinici nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono limitati e mancano i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'eslicarbazepina acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* l'eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4 (es. Simvastatina). Pertanto può essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP- glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Zebinix, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Si deve tenere conto di questo ritardo di tempo quando si utilizza Zebinix appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione della dose se somministrati con Zebinix. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza, possono verificarsi delle interazioni in caso di

somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 (es. Fenitoina).

### Interazioni con altri medicinali antiepilettici

#### *Carbamazepina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina epossido. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento della dose di eslicarbazepina acetato se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia, coordinazione anormale, e capogiro. Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

#### *Fenitoina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale può essere necessario aumentare la dose di eslicarbazepina acetato e ridurre quella della fenitoina.

#### *Lamotrigina*

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si può attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente minore (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento di dose. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto può essere clinicamente rilevante.

#### *Topiramato*

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

#### *Valproato e levetiracetam*

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato da studi di interazione convenzionali.

#### *Oxcarbazepina*

L'uso concomitante di eslicarbazepina acetato e oxcarbazepina non è raccomandato, perché può determinare una sovraesposizione ai metaboliti attivi.

### Altri medicinali

#### *Contraccettivi orali*

La somministrazione di eslicarbazepina 1.200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo

adeguato durante il trattamento con Zebinix e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### *Simvastatina*

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento della dose di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

#### *Rosuvastatina*

In caso di somministrazione concomitante con 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno, nei soggetti sani è stata riscontrata una riduzione media dell'esposizione sistemica pari al 36 - 39%. Il meccanismo responsabile di tale riduzione non è noto, ma può essere dovuto a interferenze con l'attività del trasportatore della rosuvastatina, associate o meno a un effetto di induzione del suo metabolismo. Poiché la correlazione tra esposizione e attività farmacologica non è nota, si consiglia di monitorare la risposta alla terapia (ad es. tramite i livelli di colesterolo).

#### *Warfarin*

La somministrazione concomitante di 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione allo S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

#### *Digossina*

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1.200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non ha alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

#### *Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)*

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico, la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiovascolari e i difetti del tubo neurale. A tutte le donne in età fertile sottoposte a trattamento antiepilettico, e in particolare alle donne che pianificano una gravidanza o che sono in gravidanza, si deve fornire una consulenza medica specialistica riguardo al rischio potenziale per il nascituro, dovuto sia alle crisi epilettiche che al trattamento antiepilettico. Si deve evitare di interrompere improvvisamente la terapia con un farmaco antiepilettico (*antiepileptic drug*, AED) in quanto ciò può scatenare delle crisi epilettiche, con conseguenze gravi sia per la donna, sia per il nascituro.

Ogniquale volta sia possibile, per il trattamento dell'epilessia in gravidanza la monoterapia è da preferire, poiché la terapia con più AED può essere associata a un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli AED utilizzati in associazione.

Nei figli di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico sono stati osservati disturbi dello sviluppo neurologico. Non sono disponibili dati riguardo a questo rischio per eslicarbazepina acetato.

## Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo, efficace e sicuro durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento. Le donne in età fertile devono essere consigliate in merito all'uso di altre misure contraccettive efficaci. Occorre utilizzare almeno una misura contraccettiva efficace (come un dispositivo intra-uterino) o due metodi contraccettivi complementari comprendenti un metodo di barriera. In tutti i casi, per la scelta della misura contraccettiva occorre valutare la situazione individuale, coinvolgendo la paziente nella discussione.

## Rischi associati a eslicarbazepina acetato

I dati relativi all'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani (comprendente malformazioni congenite maggiori, disturbi dello sviluppo neurologico e altri effetti tossici sulla riproduzione) non è noto.

Eslicarbazepina acetato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che, dopo un'attenta valutazione di idonee opzioni terapeutiche alternative, il beneficio non sia considerato superiore al rischio.

Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Zebinix. Si devono somministrare le dosi minime efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

### *Monitoraggio e prevenzione*

I medicinali antiepilettici possono concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del nascituro. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

### *Nel neonato*

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K1 come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

## Allattamento

Non è noto se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con eslicarbazepina acetato si deve interrompere l'allattamento al seno.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di eslicarbazepina acetato sulla fertilità umana. Gli studi negli animali hanno mostrato una compromissione della fertilità dopo trattamento con eslicarbazepina acetato (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zebinix altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti possono insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del

trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (trattamento come terapia aggiuntiva e monoterapia), 2.434 pazienti con crisi epilettiche a esordio parziale sono stati trattati con eslicarbazepina acetato (1.983 pazienti adulti e 451 pazienti pediatrici) e il 51% di essi ha manifestato reazione avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

I rischi identificati per Zebinix sono principalmente effetti indesiderati dose-dipendenti, correlati alla classe farmacologica. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi controllati verso placebo in terapia aggiuntiva condotti con pazienti epilettici adulti e in uno studio con controllo attivo in monoterapia volto a confrontare eslicarbazepina acetato con carbamazepina a rilascio controllato sono stati capogiro, sonnolenza, cefalea e nausea. La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata in <3% dei soggetti di qualsiasi gruppo di trattamento.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrosi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a eslicarbazepina acetato osservate negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing* sono riportate nella tabella in basso.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse emergenti dal trattamento associate a Zebinix negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing*

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>   | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b> | <b>Non nota</b>             |
|---|---------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |                     |               | Anemia            | Trombocitopenia, leucopenia |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |                     |               | Ipersensibilità   |                             |
| <b>Patologie endocrine</b>                    |                     |               | Ipotiroidismo     |                             |

|  |                       |  |   |   |
|--|-----------------------|--|---|---|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                       | Iponatriemia, appetito ridotto   | Squilibrio elettrolitico, disidratazione, ipocloremia   | Sindrome simile alla secrezione inappropriata di ADH, con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiro, riduzione dell'osmolalità nel siero (sangue), vomito, cefalea, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici. |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                       | Insonnia   | Disturbo psicotico, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, ansia   |   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               | Capogiro, sonnolenza. | Cefalea, alterazione dell'attenzione, tremore, atassia, disturbo dell'equilibrio | Coordinazione anormale, compromissione della memoria, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, sindrome cerebellare, convulsione, neuropatia periferica, nistagmo, disturbo dell'eloquio, disartria, sensazione di bruciore, parestesia, emicrania |   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |                       | Diplopia, visione offuscata  | Compromissione della visione, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare  |   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |                       | Vertigine  | Ipoacusia, tinnito  |   |
| <b>Patologie cardiache</b>                         |                       |  | Palpitazioni, bradicardia   |   |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |  | Ipertensione (includere crisi ipertensive), ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate di calore, sensazione di freddo alle estremità   |   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |  | Epistassi, dolore toracico   |   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  | Nausea, vomito, diarrea                        | Stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, gengivite, melena, mal di denti   | Pancreatite   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |  | Patologia epatica  |   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  | Eruzione cutanea                               | Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia della cute, prurito, dermatite allergica  | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema, orticaria |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |  | Mialgia, disturbo del metabolismo osseo, debolezza muscolare, dolore a un arto   |   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |  | Infezione delle vie urinarie   |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  | Stanchezza, alterazione dell'andatura, astenia | Malessere, brividi, edema periferico   |   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  | Peso aumentato                                 | Pressione arteriosa ridotta, peso diminuito, pressione arteriosa aumentata, sodio ematico diminuito, cloruro ematico diminuito, osteocalcina aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, enzimi epatici aumentati |   |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b> |  |  | Tossicità da farmaco, caduta, ustione termica |  |
|--|--|--|---|--|

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie dell'occhio e del sistema nervoso*

In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, le seguenti reazioni avverse sono osservate: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), vedere paragrafo 4.5.

##### *Intervallo PR*

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia).

##### *Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica*

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, lupus eritematoso sistemico o aritmie cardiache gravi. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con eslicarbazepina acetato.

Ci sono stati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con farmaci antiepilettici strutturalmente correlati carbamazepina e oxcarbazepina. Il meccanismo attraverso il quale il metabolismo osseo è influenzato non è stato identificato.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi controllati verso placebo, condotti con pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con crisi a esordio parziale (238 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 189 con placebo), il 35,7% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 19% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni nel gruppo trattato con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (5,0%), sonnolenza (8,0%) e vomito (4,6%).

Il profilo delle reazioni avverse di eslicarbazepina acetato è in genere simile nelle varie fasce d'età. Nel gruppo di soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, le reazioni avverse più comuni osservate in più di due pazienti trattati con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (9,5%), sonnolenza (7,4%), capogiro (6,3%), convulsioni (6,3%) e nausea (3,2%); nel gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni sono state sonnolenza (7,4%), vomito (4,2%), diplopia (3,2%) e affaticamento (3,2%). La sicurezza di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non è ancora stabilita.

Il profilo di sicurezza di eslicarbazepina acetato è stato in genere simile negli adulti e nei pazienti pediatrici, tranne che per l'agitazione (comune, 1,3%) e il dolore addominale (comune, 2,1%), che erano più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Capogiro, sonnolenza, vertigine, astenia, disturbi della deambulazione, tremore, atassia, disturbi dell'equilibrio, offuscamento della vista, diarrea, eruzione cutanea e iponatremia erano meno comuni nei bambini rispetto agli adulti. La dermatite allergica (non comune, 0,8%) è stata segnalata solo nella popolazione pediatrica.

I dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, ottenuti nei periodi di estensione in aperto dello studio di fase III, erano coerenti con il noto profilo di sicurezza del prodotto e non hanno evidenziato alcuna nuova problematica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di eslicarbazepina acetato sono prevalentemente associati a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. convulsioni di qualsiasi tipo, stato epilettico) e patologie cardiache (ad es. aritmia cardiaca). Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

#### Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi prevenendo il firing neuronale ripetitivo.

#### Effetti farmacodinamici

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi epilettiche in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

#### Efficacia clinica

##### *Popolazione adulta*

L'efficacia di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in quattro studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo randomizzati in 1.703 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg (solo negli studi -301 e -302), 800 mg e 1.200 mg, una volta al giorno. Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1.200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

Negli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione  $\geq 50\%$  (1.581 analizzati) della frequenza delle crisi è stata del 19,3% per il placebo, del 20,8% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 30,5% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 35,3% per eslicarbazepina acetato 1.200 mg al giorno.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in monoterapia è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, con controllo attivo (carbamazepina a rilascio controllato), condotto su 815 pazienti adulti randomizzati con crisi epilettiche a esordio parziale di nuova diagnosi. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 800 mg, 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Il comparatore attivo, carbamazepina a rilascio controllato, è stato somministrato a dosi di 200 mg, 400 mg e 600 mg due volte al giorno. Tutti i soggetti sono stati randomizzati al livello di dose più basso ed andavano scalati al livello di dose successivo solo in caso di crisi convulsiva. Degli 815 pazienti randomizzati, 401 pazienti sono stati trattati con eslicarbazepina acetato una volta al giorno [271 pazienti (67,6%) si sono fermati a una dose di 800 mg, 70 pazienti (17,5%) si sono fermati a una dose di 1.200 mg e 60 pazienti (15,0%) sono stati trattati con 1.600 mg]. Nell'analisi primaria di efficacia, in cui i soggetti che hanno abbandonato lo studio (*drop-out*) sono stati considerati non-responder, il 71,1% dei soggetti nel gruppo con eslicarbazepina acetato e il 75,6% dei soggetti nel gruppo con carbamazepina a rilascio controllato sono stati classificati come liberi da crisi convulsive nel periodo di valutazione di 26 settimane (differenza media di rischio -4,28%, intervallo di confidenza al 95%: [-10,30; 1,74]). L'effetto del trattamento osservato nel periodo di valutazione di 26 settimane si è mantenuto per 1 anno di trattamento nel 64,7% dei soggetti del gruppo eslicarbazepina acetato e nel 70,3% dei soggetti del gruppo carbamazepina a rilascio controllato classificati come liberi da crisi convulsive (differenza media di rischio -5,46%, intervallo di confidenza al 95%: [-11,88; 0,97]). Nell'analisi del fallimento del trattamento (rischio di crisi convulsiva) basata sull'analisi del tempo all'evento (analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox), la stima di Kaplan-Meier del rischio di crisi convulsiva al termine del periodo di valutazione era di 0,06 con carbamazepina e 0,12 con eslicarbazepina acetato, e presentava entro il termine di 1 anno un ulteriore aumento del rischio a 0,11 con carbamazepina e 0,19 con eslicarbazepina acetato (p=0,0002).

A 1 anno, la probabilità che i soggetti si ritirassero a causa di reazioni avverse o mancanza di efficacia è stata di 0,26 per eslicarbazepina acetato e 0,21 per carbamazepina a rilascio controllato.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in conversione alla monoterapia è stata valutata da 2 studi in doppio cieco, randomizzati, controllati, condotti su 365 pazienti adulti con crisi epilettiche a esordio parziale. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Le percentuali di soggetti liberi da crisi convulsive nell'intero periodo di 10 settimane in monoterapia sono state, rispettivamente, 7,6% (1.600 mg) e 8,3% (1.200 mg) in uno studio e 10,0% (1.600 mg) e 7,4% (1.200 mg) nell'altro studio.

#### *Popolazione anziana*

La sicurezza e l'efficacia dell'eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti anziani sono state valutate in uno studio non controllato, della durata di 26 settimane, in 72 anziani (età  $\geq 65$  anni). I dati mostrano che l'incidenza di reazioni avverse in questa popolazione (65,3%) è simile alla popolazione generale arruolata negli studi sull'epilessia in doppio cieco (66,8%). Le reazioni avverse individuali più frequenti sono state capogiro (12,5% dei soggetti), sonnolenza (9,7%), affaticamento, convulsione e iponatriemia (8,3% ciascuno), nasofaringite (6,9%) e infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%). Un totale di 50 dei 72 soggetti partecipanti allo studio ha completato il periodo di trattamento di 26 settimane, corrispondente a una percentuale di ritenzione del 69,4% (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli anziani). I dati disponibili per il regime di monoterapia nella popolazione anziana sono limitati. Soltanto pochi soggetti (N=27) di età superiore a 65 anni sono stati trattati con eslicarbazepina acetato nello studio in monoterapia.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche a esordio parziale nei bambini sono state valutate in uno studio di fase II in bambini di età compresa tra 6 e 16 anni (N=123) e in uno studio di fase III in bambini di età compresa tra 2 e 18 anni (N=304). Entrambi gli studi erano in doppio cieco e controllati verso placebo e avevano una durata di mantenimento, rispettivamente, di 8 settimane (studio 208) e 12 settimane (studio 305). Lo studio 208 comprendeva inoltre 2 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nella parte II e 2 anni nella parte III) e lo studio 305 comprendeva 4 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nelle parti II, III e IV e 2 anni nella parte V). Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 20 e 30 mg/kg/die, fino a un massimo di 1.200 mg/die. La dose target era di

30 mg/kg/die nello studio 208 e 20 mg/kg/die nello studio 305. Le dosi potevano essere modificate in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento.

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase II, la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. La riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche dal basale al periodo di mantenimento era significativamente ( $p < 0,001$ ) maggiore con eslicarbazepina acetato (-34,8%) in confronto al placebo (-13,8%). Quarantadue pazienti (50,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 10 pazienti (25,0%) del gruppo placebo e questa differenza era significativa ( $p = 0,009$ ).

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase III, la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche con eslicarbazepina acetato (-18,1% rispetto al basale) era diversa da quella del placebo (-8,6% rispetto al basale), ma non in misura statisticamente significativa ( $p = 0,2490$ ). Quarantuno pazienti (30,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 40 pazienti (31,0%) del gruppo placebo, ma questa differenza non era significativa ( $p = 0,9017$ ). Le analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) per lo studio di fase III sono state condotte per strati di età, età superiore ai 6 anni e per dose. Nei bambini di età superiore ai 6 anni, 36 pazienti (35,0%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" in confronto a 29 pazienti (30,2%) del gruppo placebo ( $p = 0,4759$ ) e la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche era maggiore nel gruppo eslicarbazepina acetato in confronto al placebo (-24,4% in confronto a -10,5%); tuttavia, la differenza del 13,9% non era statisticamente significativa ( $p = 0,1040$ ). In un totale del 39% dei pazienti dello studio 305, la dose è stata titolata fino alla massima dose consentita (30 mg/kg/die). Di questi, escludendo i pazienti di età pari o inferiore ai 6 anni, rispettivamente 14 (48,3%) e 11 (30,6%) pazienti dei gruppi eslicarbazepina acetato e placebo erano "responders" ( $p = 0,1514$ ). Benché la robustezza di queste analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) sia limitata, i dati suggeriscono un aumento della dimensione dell'effetto dipendente dall'età e dalla dose.

Nel successivo periodo di estensione in aperto di 1 anno (parte II) dello studio di fase III (set ITT:  $N = 225$ ), la percentuale totale di "responder" è stata del 46,7% (con aumento costante dal 44,9% (settimane 1-4) al 57,5% (settimane  $> 40$ )). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 6,1 (con riduzione da 7,0 (settimane 1-4) a 4,0 (settimane  $> 40$ ), per una variazione mediana relativa di -46,7% rispetto al periodo al basale). La variazione mediana relativa è stata maggiore nel precedente gruppo placebo (-51,4%) rispetto al precedente gruppo ESL (-40,4%). La percentuale di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto al periodo al basale è stata del 14,2%.

Nei 3 successivi periodi di estensione in aperto (set ITT:  $N = 148$ ), la percentuale complessiva di "responder" è stata del 26,6% in confronto alle parti III-V al basale (cioè le ultime 4 settimane nella parte II). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 2,4 (per una variazione mediana relativa rispetto alle parti III-V al basale di -22,9%). La riduzione mediana relativa complessiva nella parte I è stata maggiore nei pazienti trattati con ESL (-25,8%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-16,4%). La percentuale complessiva di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto alle parti III-V al basale è stata del 25,7%.

Dei 183 pazienti che hanno completato le parti I e II dello studio, 152 sono stati arruolati nella parte III. Di questi, 65 pazienti avevano ricevuto ESL e 87 pazienti avevano ricevuto un placebo durante la parte in doppio cieco dello studio. 14 pazienti (9,2%) hanno completato il trattamento in aperto con ESL fino alla parte V. Il motivo più comune di ritiro in una qualsiasi parte dello studio è stata una richiesta dello sponsor (30 pazienti nella parte III [19,7% dei pazienti entrati nella parte III], 9 nella parte IV [9,6% dei pazienti entrati nella parte IV] e 43 nella parte V [64,2% dei pazienti entrati nella parte V]).

Tenendo in considerazione i limiti dei dati non controllati in aperto, la risposta a lungo termine a eslicarbazepina acetato si è complessivamente mantenuta nelle parti in aperto dello studio.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zebinix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento dell'epilessia con crisi epilettiche parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

La biodisponibilità (AUC e  $C_{max}$ ) dell'eslicarbazepina somministrata per via orale sotto forma di compressa frantumata miscelata a purea di mele e somministrata con acqua è paragonabile a quella della compressa intera.

### Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. *Gli studi in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

### Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario si raggiungono dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta induzione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### Eliminazione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconiugato.

### Linearità/Non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1.200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

#### Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti adulti con compromissione renale da lieve a severa ha dimostrato che la clearance è dipendente dalla funzione renale. Durante il trattamento con Zebinix si raccomanda di modificare la dose nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con clearance della creatinina < 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, l'uso di eslicarbazepina acetato non è raccomandato. A questa età, l'attività intrinseca del processo di eliminazione non ha ancora raggiunto la maturazione.

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

#### Compromissione epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. La compromissione epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2)

La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata in pazienti con severa compromissione epatica.

#### Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

#### ***Popolazione pediatrica***

Come negli adulti, eslicarbazepina acetato è convertito in grande quantità a eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). È stato dimostrato che il peso corporeo ha un effetto sul volume di distribuzione e sulla clearance. Inoltre, non è stato possibile escludere un ruolo dell'età, indipendentemente dal peso, nella clearance di eslicarbazepina acetato, in particolare nel gruppo dei pazienti più giovani (2-6 anni).

#### Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die nei bambini di età superiore ai 6 anni.

#### Bambini di età superiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi sugli animali sono state osservate reazioni avverse soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato. Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

#### Studi su animali giovani

Negli studi con dosi ripetute in cani giovani, il profilo di tossicità era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Nello studio di 10 mesi sono state osservate riduzioni del contenuto minerale osseo, dell'area ossea e/o della densità minerale ossea nelle vertebre lombari e/o nel femore a dosi elevate negli animali femmine, a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica a eslicarbazepina nei bambini.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

Nei ratti femmina è stata osservata una compromissione della fertilità; anche il ridotto numero di impianti ed embrioni vivi osservato nello studio di fertilità sul topo può indicare effetti sulla fertilità delle femmine, ma le conte dei corpi lutei non sono state valutate. Eslicarbazepina acetato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto anomalie scheletriche nel topo. Negli studi di embriotossicità condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati osservati ritardi dell'ossificazione, riduzione del peso fetale e aumento di anomalie minori scheletriche e viscerali a dosi materne tossiche. Un ritardo dello sviluppo sessuale della generazione F1 è stato osservato negli studi peri/postnatali nel topo e nel ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K 29/32  
Sodio croscarmellosio  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/alluminio all'interno di scatole di cartone contenenti 20 o 60 compresse.

Flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino in polipropilene, all'interno di scatole di cartone contenenti 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/514/021-023

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2009  
Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zebinix 400 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 400 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese rotonde bianche biconvesse, con la scritta 'ESL 400' impressa su un lato e un'incisura sull'altro, con diametro di 11 mm. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zebinix è indicato come:

- monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi;
- terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Zebinix può essere assunto come monoterapia o in aggiunta a una terapia anticonvulsiva in corso. La dose iniziale raccomandata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1.200 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti in regime di monoterapia possono beneficiare di una dose di 1.600 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Popolazioni particolari*

##### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana, a condizione che la funzione renale non sia disturbata. A causa dei dati molto limitati sul regime di monoterapia con 1.600 mg negli anziani, tale dose non è raccomandata in questa popolazione.

##### *Compromissione renale*

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti, adulti e bambini di età superiore ai 6 anni, con compromissione renale aggiustando così la dose in base alla clearance della creatinina ( $Cl_{Cr}$ ):

- $Cl_{Cr} >60$  mL/min: non sono necessari aggiustamenti di dose
- $Cl_{Cr} 30-60$  mL/min: dose iniziale di 200 mg (o 5 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) una volta al giorno o 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) a giorni alterni per 2

- settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni). È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale
- $CL_{CR} < 30$  mL/min: non disponendo di dati sufficienti non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione renale severa.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini di età superiore ai 6 anni*

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/kg/die una volta al giorno. La dose deve essere aumentata con incrementi settimanali o bisettimanali di 10 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in base alla risposta individuale. La dose massima è di 1.200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Bambini con peso corporeo $\geq 60$ kg*

I bambini con peso corporeo pari o superiore a 60 kg devono ricevere la stessa dose degli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Zebinix può essere assunto con o senza cibo.

Per i pazienti impossibilitati a deglutire le compresse intere, le compresse possono essere frantumate e mescolate ad acqua o alimenti molli, come purea di mele, immediatamente prima dell'uso e somministrate per via orale.

#### *Passaggio da un preparato a un altro*

Sulla base dei dati comparativi sulla biodisponibilità delle compresse e della sospensione orale, il passaggio da una formulazione all'altra è consentito.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi randomizzati e controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un rischio aumentato per l'eslicarbazepina acetato. Pertanto si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidari.

## Disturbi del sistema nervoso

Eslicarbazepina acetato è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che possono aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

## Altre avvertenze e precauzioni

Qualora sia necessario interrompere l'uso di Zebinix si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle crisi epilettiche.

## Reazioni cutanee

Una eruzione cutanea si è sviluppata come reazione avversa nell'1,2% di tutta la popolazione trattata con Zebinix negli studi clinici in pazienti epilettici. Nei pazienti che assumevano Zebinix sono stati segnalati casi di orticaria e angioedema. Nel contesto di una reazione di ipersensibilità/anafilattica associata a edema laringeo, l'angioedema può essere fatale. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'eslicarbazepina acetato e avviare un trattamento alternativo.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Zebinix e prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno). Nei pazienti che manifestano tali reazioni, il trattamento con Zebinix non deve essere ripreso in alcun momento.

## Allele HLA-B\* 1502 - nella popolazione cinese Han, thailandese e in altre popolazioni asiatiche

È stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza di HLA-B\* 1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare reazioni cutanee severe conosciute come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica di eslicarbazepina acetato è simile a quella di carbamazepina ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B\*1502 possano anche essere esposti al rischio di sviluppare una SSJ dopo il trattamento con eslicarbazepina acetato. La prevalenza del carrier di HLA-B\*1502 è circa del 10 % nelle popolazioni cinese Han e thailandese. Laddove possibile, questi soggetti devono essere valutati per la presenza di questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o principi attivi chimicamente correlati. Se i pazienti di queste origini etniche risultano positivi per l'allele HLA- B\*1502, l'uso di eslicarbazepina acetato può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. Data la prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad es. superiore al 15% nelle Filippine e in Malesia), si può prendere in considerazione il ricorso a test genetici nelle popolazioni a rischio per la presenza di HLA- B\*1502.

## Allele HLA-A\*3101 - popolazioni di discendenza europea e giapponese

Alcuni dati suggeriscono che HLA-A\*3101 sia associato a un rischio aumentato di reazioni cutanee avverse indotte da carbamazepina tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), rash da farmaco con eosinofilia (sindrome DRESS) o pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) meno severa e rash maculopapulare nei soggetti di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A\*3101 varia ampiamente da una popolazione etnica all'altra. L'allele HLA-A\*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa del 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A\*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee indotte da carbamazepina (generalmente le meno severe) dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non si dispone di dati sufficienti a supporto di una raccomandazione dello screening per HLA-A\*3101 prima di iniziare un trattamento con carbamazepina o composti chimicamente correlati.

Nel caso in cui in pazienti di origine europea o giapponese sia nota la positività per l'allele HLA-A\*3101, l'utilizzo di carbamazepina o composti chimicamente correlati può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi.

### Iponatriemia

Nell'1,5% dei pazienti trattati con Zebinix è stata riportata iponatriemia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatriemia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi epilettiche, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatriemia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatriemia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono essi stessi indurre iponatriemia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina), si devono controllare i livelli di sodiemia sierica prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatriemia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatriemia clinicamente rilevante è necessario sospendere l'eslicarbazepina acetato.

### Intervallo PR

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

### Compromissione renale

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con  $CL_{CR} < 30$  mL/min.

### Compromissione epatica

Dato che i dati clinici nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono limitati e mancano i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'eslicarbazepina acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* l'eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4 (es. Simvastatina). Pertanto può essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Zebinix, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Si deve tenere conto di questo ritardo di tempo quando si utilizza Zebinix appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione della dose se somministrati con Zebinix. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza, possono verificarsi delle interazioni in caso di

somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 (es. Fenitoina).

### Interazioni con altri medicinali antiepilettici

#### *Carbamazepina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina epossido. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento della dose di eslicarbazepina acetato se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia, coordinazione anormale, e capogiro. Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

#### *Fenitoina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale può essere necessario aumentare la dose di eslicarbazepina acetato e ridurre quella della fenitoina.

#### *Lamotrigina*

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si può attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente minore (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento di dose. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto può essere clinicamente rilevante.

#### *Topiramato*

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

#### *Valproato e levetiracetam*

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato da studi di interazione convenzionali.

#### *Oxcarbazepina*

L'uso concomitante di eslicarbazepina acetato e oxcarbazepina non è raccomandato, perché può determinare una sovraesposizione ai metaboliti attivi.

### Altri medicinali

#### *Contraccettivi orali*

La somministrazione di eslicarbazepina 1.200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo

adeguato durante il trattamento con Zebinix e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### *Simvastatina*

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento della dose di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

#### *Rosuvastatina*

In caso di somministrazione concomitante con 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno, nei soggetti sani è stata riscontrata una riduzione media dell'esposizione sistemica pari al 36 - 39%. Il meccanismo responsabile di tale riduzione non è noto, ma può essere dovuto a interferenze con l'attività del trasportatore della rosuvastatina, associate o meno a un effetto di induzione del suo metabolismo. Poiché la correlazione tra esposizione e attività farmacologica non è nota, si consiglia di monitorare la risposta alla terapia (ad es. tramite i livelli di colesterolo).

#### *Warfarin*

La somministrazione concomitante di 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione allo S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

#### *Digossina*

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1.200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non ha alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

#### *Inibitori delle monoaminoossidasi (MAO)*

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico, la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiovascolari e i difetti del tubo neurale. A tutte le donne in età fertile sottoposte a trattamento antiepilettico, e in particolare alle donne che pianificano una gravidanza o che sono in gravidanza, si deve fornire una consulenza medica specialistica riguardo al rischio potenziale per il nascituro, dovuto sia alle crisi epilettiche che al trattamento antiepilettico. Si deve evitare di interrompere improvvisamente la terapia con un farmaco antiepilettico (*antiepileptic drug*, AED) in quanto ciò può scatenare delle crisi epilettiche, con conseguenze gravi sia per la donna, sia per il nascituro.

Ogniquale volta sia possibile, per il trattamento dell'epilessia in gravidanza la monoterapia è da preferire, poiché la terapia con più AED può essere associata a un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli AED utilizzati in associazione.

Nei figli di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico sono stati osservati disturbi dello sviluppo neurologico. Non sono disponibili dati riguardo a questo rischio per eslicarbazepina acetato.

### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo, efficace e sicuro durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento. Le donne in età fertile devono essere consigliate in merito all'uso di altre misure contraccettive efficaci. Occorre utilizzare almeno una misura contraccettiva efficace (come un dispositivo intra-uterino) o due metodi contraccettivi complementari comprendenti un metodo di barriera. In tutti i casi, per la scelta della misura contraccettiva occorre valutare la situazione individuale, coinvolgendo la paziente nella discussione.

### Rischi associati a eslicarbazepina acetato

I dati relativi all'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani (comprendente malformazioni congenite maggiori, disturbi dello sviluppo neurologico e altri effetti tossici sulla riproduzione) non è noto.

Eslicarbazepina acetato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che, dopo un'attenta valutazione di idonee opzioni terapeutiche alternative, il beneficio non sia considerato superiore al rischio.

Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Zebinix. Si devono somministrare le dosi minime efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

### *Monitoraggio e prevenzione*

I medicinali antiepilettici possono concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del nascituro. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

### *Nel neonato*

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K1 come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

### Allattamento

Non è noto se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con eslicarbazepina acetato si deve interrompere l'allattamento al seno.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di eslicarbazepina acetato sulla fertilità umana. Gli studi negli animali hanno mostrato una compromissione della fertilità dopo trattamento con eslicarbazepina acetato (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zebinix altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti possono insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del

trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (trattamento come terapia aggiuntiva e monoterapia), 2.434 pazienti con crisi epilettiche a esordio parziale sono stati trattati con eslicarbazepina acetato (1.983 pazienti adulti e 451 pazienti pediatrici) e il 51% di essi ha manifestato reazione avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

I rischi identificati per Zebinix sono principalmente effetti indesiderati dose-dipendenti, correlati alla classe farmacologica. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi controllati verso placebo in terapia aggiuntiva condotti con pazienti epilettici adulti e in uno studio con controllo attivo in monoterapia volto a confrontare eslicarbazepina acetato con carbamazepina a rilascio controllato sono stati capogiro, sonnolenza, cefalea e nausea. La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata in <3% dei soggetti di qualsiasi gruppo di trattamento.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrosi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a eslicarbazepina acetato osservate negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing* sono riportate nella tabella in basso.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse emergenti dal trattamento associate a Zebinix negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing*

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>   | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b> | <b>Non nota</b>             |
|---|---------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |                     |               | Anemia            | Trombocitopenia, leucopenia |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |                     |               | Ipersensibilità   |                             |
| <b>Patologie endocrine</b>                    |                     |               | Ipotiroidismo     |                             |

|  |                       |  |   |   |
|--|-----------------------|--|---|---|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                       | Iponatriemia, appetito ridotto   | Squilibrio elettrolitico, disidratazione, ipocloremia   | Sindrome simile alla secrezione inappropriata di ADH, con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiro, riduzione dell'osmolalità nel siero (sangue), vomito, cefalea, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici. |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                       | Insonnia   | Disturbo psicotico, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, ansia   |   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               | Capogiro, sonnolenza. | Cefalea, alterazione dell'attenzione, tremore, atassia, disturbo dell'equilibrio | Coordinazione anormale, compromissione della memoria, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, sindrome cerebellare, convulsione, neuropatia periferica, nistagmo, disturbo dell'eloquio, disartria, sensazione di bruciore, parestesia, emicrania |   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |                       | Diplopia, visione offuscata  | Compromissione della visione, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare  |   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |                       | Vertigine  | Ipoacusia, tinnito  |   |
| <b>Patologie cardiache</b>                         |                       |  | Palpitazioni, bradicardia   |   |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |  | Ipertensione (includere crisi ipertensive), ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate di calore, sensazione di freddo alle estremità   |   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |  | Epistassi, dolore toracico   |   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  | Nausea, vomito, diarrea                        | Stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, gengivite, melena, mal di denti   | Pancreatite   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |  | Patologia epatica  |   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  | Eruzione cutanea                               | Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia della cute, prurito, dermatite allergica  | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema, orticaria |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |  | Mialgia, disturbo del metabolismo osseo, debolezza muscolare, dolore a un arto   |   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |  | Infezione delle vie urinarie   |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  | Stanchezza, alterazione dell'andatura, astenia | Malessere, brividi, edema periferico   |   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  | Peso aumentato                                 | Pressione arteriosa ridotta, peso diminuito, pressione arteriosa aumentata, sodio ematico diminuito, cloruro ematico diminuito, osteocalcina aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, enzimi epatici aumentati |   |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b> |  |  | Tossicità da farmaco, caduta, ustione termica |  |
|--|--|--|---|--|

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie dell'occhio e del sistema nervoso*

In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo le seguenti reazioni avverse sono osservate: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), vedere paragrafo 4.5.

##### *Intervallo PR*

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia).

##### *Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica*

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, lupus eritematoso sistemico o aritmie cardiache gravi. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con eslicarbazepina acetato.

Ci sono stati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con farmaci antiepilettici strutturalmente correlati carbamazepina e oxcarbazepina. Il meccanismo attraverso il quale il metabolismo osseo è influenzato non è stato identificato.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi controllati verso placebo, condotti con pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con crisi a esordio parziale (238 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 189 con placebo), il 35,7% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 19% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni nel gruppo trattato con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (5,0%), sonnolenza (8,0%) e vomito (4,6%).

Il profilo delle reazioni avverse di eslicarbazepina acetato è in genere simile nelle varie fasce d'età. Nel gruppo di soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, le reazioni avverse più comuni osservate in più di due pazienti trattati con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (9,5%), sonnolenza (7,4%), capogiro (6,3%), convulsioni (6,3%) e nausea (3,2%); nel gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni sono state sonnolenza (7,4%), vomito (4,2%), diplopia (3,2%) e affaticamento (3,2%). La sicurezza di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non è ancora stabilita.

Il profilo di sicurezza di eslicarbazepina acetato è stato in genere simile negli adulti e nei pazienti pediatrici, tranne che per l'agitazione (comune, 1,3%) e il dolore addominale (comune, 2,1%), che erano più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Capogiro, sonnolenza, vertigine, astenia, disturbi della deambulazione, tremore, atassia, disturbi dell'equilibrio, offuscamento della vista, diarrea, eruzione cutanea e iponatremia erano meno comuni nei bambini rispetto agli adulti. La dermatite allergica (non comune, 0,8%) è stata segnalata solo nella popolazione pediatrica.

I dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, ottenuti nei periodi di estensione in aperto dello studio di fase III, erano coerenti con il noto profilo di sicurezza del prodotto e non hanno evidenziato alcuna nuova problematica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di eslicarbazepina acetato sono prevalentemente associati a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. convulsioni di qualsiasi tipo, stato epilettico) e patologie cardiache (ad es. aritmia cardiaca). Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

#### Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi prevenendo il firing neuronale ripetitivo.

#### Effetti farmacodinamici

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi epilettiche in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

#### Efficacia clinica

##### *Popolazione adulta*

L'efficacia di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in quattro studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo randomizzati in 1.703 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg (solo negli studi -301 e -302), 800 mg e 1.200 mg, una volta al giorno. Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1.200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

Negli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione  $\geq 50\%$  (1.581 analizzati) della frequenza delle crisi è stata del 19,3% per il placebo, del 20,8% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 30,5% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 35,3% per eslicarbazepina acetato 1.200 mg al giorno.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in monoterapia è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, con controllo attivo (carbamazepina a rilascio controllato), condotto su 815 pazienti adulti randomizzati con crisi epilettiche a esordio parziale di nuova diagnosi. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 800 mg, 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Il comparatore attivo, carbamazepina a rilascio controllato, è stato somministrato a dosi di 200 mg, 400 mg e 600 mg due volte al giorno. Tutti i soggetti sono stati randomizzati al livello di dose più basso ed andavano scalati al livello di dose successivo solo in caso di crisi convulsiva. Degli 815 pazienti randomizzati, 401 pazienti sono stati trattati con eslicarbazepina acetato una volta al giorno [271 pazienti (67,6%) si sono fermati a una dose di 800 mg, 70 pazienti (17,5%) si sono fermati a una dose di 1.200 mg e 60 pazienti (15,0%) sono stati trattati con 1.600 mg]. Nell'analisi primaria di efficacia, in cui i soggetti che hanno abbandonato lo studio (*drop-out*) sono stati considerati non-responder, il 71,1% dei soggetti nel gruppo con eslicarbazepina acetato e il 75,6% dei soggetti nel gruppo con carbamazepina a rilascio controllato sono stati classificati come liberi da crisi convulsive nel periodo di valutazione di 26 settimane (differenza media di rischio -4,28%, intervallo di confidenza al 95%: [-10,30; 1,74]. L'effetto del trattamento osservato nel periodo di valutazione di 26 settimane si è mantenuto per 1 anno di trattamento nel 64,7% dei soggetti del gruppo eslicarbazepina acetato e nel 70,3% dei soggetti del gruppo carbamazepina a rilascio controllato classificati come liberi da crisi convulsive (differenza media di rischio -5,46%, intervallo di confidenza al 95%: [-11,88; 0,97]. Nell'analisi del fallimento del trattamento (rischio di crisi convulsiva) basata sull'analisi del tempo all'evento (analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox), la stima di Kaplan-Meier del rischio di crisi convulsiva al termine del periodo di valutazione era di 0,06 con carbamazepina e 0,12 con eslicarbazepina acetato, e presentava entro il termine di 1 anno un ulteriore aumento del rischio a 0,11 con carbamazepina e 0,19 con eslicarbazepina acetato (p=0,0002).

A 1 anno, la probabilità che i soggetti si ritirassero a causa di reazioni avverse o mancanza di efficacia è stata di 0,26 per eslicarbazepina acetato e 0,21 per carbamazepina a rilascio controllato.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in conversione alla monoterapia è stata valutata da 2 studi in doppio cieco, randomizzati, controllati, condotti su 365 pazienti adulti con crisi epilettiche a esordio parziale. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Le percentuali di soggetti liberi da crisi convulsive nell'intero periodo di 10 settimane in monoterapia sono state, rispettivamente, 7,6% (1.600 mg) e 8,3% (1.200 mg) in uno studio e 10,0% (1.600 mg) e 7,4% (1.200 mg) nell'altro studio.

#### *Popolazione anziana*

La sicurezza e l'efficacia dell'eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti anziani sono state valutate in uno studio non controllato, della durata di 26 settimane, in 72 anziani (età  $\geq 65$  anni). I dati mostrano che l'incidenza di reazioni avverse in questa popolazione (65,3%) è simile alla popolazione generale arruolata negli studi sull'epilessia in doppio cieco (66,8%). Le reazioni avverse individuali più frequenti sono state capogiro (12,5% dei soggetti), sonnolenza (9,7%), affaticamento, convulsione e iponatriemia (8,3% ciascuno), nasofaringite (6,9%) e infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%). Un totale di 50 dei 72 soggetti partecipanti allo studio ha completato il periodo di trattamento di 26 settimane, corrispondente a una percentuale di ritenzione del 69,4% (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli anziani). I dati disponibili per il regime di monoterapia nella popolazione anziana sono limitati. Soltanto pochi soggetti (N=27) di età superiore a 65 anni sono stati trattati con eslicarbazepina acetato nello studio in monoterapia.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche a esordio parziale nei bambini sono state valutate in uno studio di fase II in bambini di età compresa tra 6 e 16 anni (N=123) e in uno studio di fase III in bambini di età compresa tra 2 e 18 anni (N=304). Entrambi gli studi erano in doppio cieco e controllati verso placebo e avevano una durata di mantenimento, rispettivamente, di 8 settimane (studio 208) e 12 settimane (studio 305). Lo studio 208 comprendeva inoltre 2 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nella parte II e 2 anni nella parte III) e lo studio 305 comprendeva 4 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nelle parti II, III e IV e 2 anni nella parte V). Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 20 e 30 mg/kg/die, fino a un massimo di 1.200 mg/die. La dose target era di

30 mg/kg/die nello studio 208 e 20 mg/kg/die nello studio 305. Le dosi potevano essere modificate in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento.

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase II, la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. La riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche dal basale al periodo di mantenimento era significativamente ( $p < 0,001$ ) maggiore con eslicarbazepina acetato (-34,8%) in confronto al placebo (-13,8%). Quarantadue pazienti (50,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 10 pazienti (25,0%) del gruppo placebo e questa differenza era significativa ( $p = 0,009$ ).

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase III, la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche con eslicarbazepina acetato (-18,1% rispetto al basale) era diversa da quella del placebo (-8,6% rispetto al basale), ma non in misura statisticamente significativa ( $p = 0,2490$ ). Quarantuno pazienti (30,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 40 pazienti (31,0%) del gruppo placebo, ma questa differenza non era significativa ( $p = 0,9017$ ). Le analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) per lo studio di fase III sono state condotte per strati di età, età superiore ai 6 anni e per dose. Nei bambini di età superiore ai 6 anni, 36 pazienti (35,0%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" in confronto a 29 pazienti (30,2%) del gruppo placebo ( $p = 0,4759$ ) e la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche era maggiore nel gruppo eslicarbazepina acetato in confronto al placebo (-24,4% in confronto a -10,5%); tuttavia, la differenza del 13,9% non era statisticamente significativa ( $p = 0,1040$ ). In un totale del 39% dei pazienti dello studio 305, la dose è stata titolata fino alla massima dose consentita (30 mg/kg/die). Di questi, escludendo i pazienti di età pari o inferiore ai 6 anni, rispettivamente 14 (48,3%) e 11 (30,6%) pazienti dei gruppi eslicarbazepina acetato e placebo erano "responders" ( $p = 0,1514$ ). Benché la robustezza di queste analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) sia limitata, i dati suggeriscono un aumento della dimensione dell'effetto dipendente dall'età e dalla dose.

Nel successivo periodo di estensione in aperto di 1 anno (parte II) dello studio di fase III (set ITT:  $N = 225$ ), la percentuale totale di "responder" è stata del 46,7% (con aumento costante dal 44,9% (settimane 1-4) al 57,5% (settimane  $> 40$ )). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 6,1 (con riduzione da 7,0 (settimane 1-4) a 4,0 (settimane  $> 40$ ), per una variazione mediana relativa di -46,7% rispetto al periodo al basale). La variazione mediana relativa è stata maggiore nel precedente gruppo placebo (-51,4%) rispetto al precedente gruppo ESL (-40,4%). La percentuale di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto al periodo al basale è stata del 14,2%.

Nei 3 successivi periodi di estensione in aperto (set ITT:  $N = 148$ ), la percentuale complessiva di "responder" è stata del 26,6% in confronto alle parti III-V al basale (cioè le ultime 4 settimane nella parte II). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 2,4 (per una variazione mediana relativa rispetto alle parti III-V al basale di -22,9%). La riduzione mediana relativa complessiva nella parte I è stata maggiore nei pazienti trattati con ESL (-25,8%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-16,4%). La percentuale complessiva di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto alle parti III-V al basale è stata del 25,7%.

Dei 183 pazienti che hanno completato le parti I e II dello studio, 152 sono stati arruolati nella parte III. Di questi, 65 pazienti avevano ricevuto ESL e 87 pazienti avevano ricevuto un placebo durante la parte in doppio cieco dello studio. 14 pazienti (9,2%) hanno completato il trattamento in aperto con ESL fino alla parte V. Il motivo più comune di ritiro in una qualsiasi parte dello studio è stata una richiesta dello sponsor (30 pazienti nella parte III [19,7% dei pazienti entrati nella parte III], 9 nella parte IV [9,6% dei pazienti entrati nella parte IV] e 43 nella parte V [64,2% dei pazienti entrati nella parte V]).

Tenendo in considerazione i limiti dei dati non controllati in aperto, la risposta a lungo termine a eslicarbazepina acetato si è complessivamente mantenuta nelle parti in aperto dello studio.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zebinix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento dell'epilessia con crisi epilettiche parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

La biodisponibilità (AUC e  $C_{max}$ ) dell'eslicarbazepina somministrata per via orale sotto forma di compressa frantumata miscelata a purea di mele e somministrata con acqua è paragonabile a quella della compressa intera.

### Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. *Gli studi in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

### Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario si raggiungono dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta induzione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### Eliminazione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconiugato.

### Linearità/Non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1.200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

#### Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti adulti con compromissione renale da lieve a severa ha dimostrato che la clearance è dipendente dalla funzione renale. Durante il trattamento con Zebinix si raccomanda di modificare la dose nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con clearance della creatinina < 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, l'uso di eslicarbazepina acetato non è raccomandato. A questa età, l'attività intrinseca del processo di eliminazione non ha ancora raggiunto la maturazione.

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

#### Compromissione epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. La compromissione epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2)

La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata in pazienti con severa compromissione epatica.

#### Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

#### ***Popolazione pediatrica***

Come negli adulti, eslicarbazepina acetato è convertito in grande quantità a eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). È stato dimostrato che il peso corporeo ha un effetto sul volume di distribuzione e sulla clearance. Inoltre, non è stato possibile escludere un ruolo dell'età, indipendentemente dal peso, nella clearance di eslicarbazepina acetato, in particolare nel gruppo dei pazienti più giovani (2-6 anni).

#### Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die nei bambini di età superiore ai 6 anni.

#### Bambini di età superiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi sugli animali sono state osservate reazioni avverse soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato. Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

#### Studi su animali giovani

Negli studi con dosi ripetute in cani giovani, il profilo di tossicità era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Nello studio di 10 mesi sono state osservate riduzioni del contenuto minerale osseo, dell'area ossea e/o della densità minerale ossea nelle vertebre lombari e/o nel femore a dosi elevate negli animali femmine, a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica a eslicarbazepina nei bambini.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

Nei ratti femmina è stata osservata una compromissione della fertilità; anche il ridotto numero di impianti ed embrioni vivi osservato nello studio di fertilità sul topo può indicare effetti sulla fertilità delle femmine, ma le conte dei corpi lutei non sono state valutate. Eslicarbazepina acetato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto anomalie scheletriche nel topo. Negli studi di embriotossicità condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati osservati ritardi dell'ossificazione, riduzione del peso fetale e aumento di anomalie minori scheletriche e viscerali a dosi materne tossiche. Un ritardo dello sviluppo sessuale della generazione F1 è stato osservato negli studi peri/postnatali nel topo e nel ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K 29/32  
Sodio croscarmellosio  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio o in PVC/alluminio all'interno di scatole di cartone contenenti 7, 14 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/514/001-006

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2009  
Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zebinix 600 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 600 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse oblunghe bianche, con la scritta 'ESL 600' impressa su un lato e un'incisura sull'altro, lunghe 17,3 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zebinix è indicato come:

- monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi;
- terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Zebinix può essere assunto come monoterapia o in aggiunta a una terapia anticonvulsiva in corso. La dose iniziale raccomandata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1.200 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti in regime di monoterapia possono beneficiare di una dose di 1.600 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Popolazioni particolari*

##### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana, a condizione che la funzione renale non sia disturbata. A causa dei dati molto limitati sul regime di monoterapia con 1.600 mg negli anziani, tale dose non è raccomandata in questa popolazione.

##### *Compromissione renale*

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti, adulti e bambini di età superiore ai 6 anni, con compromissione renale aggiustando così la dose in base alla clearance della creatinina ( $Cl_{Cr}$ ):

- $Cl_{Cr} >60$  mL/min: non sono necessari aggiustamenti di dose
- $Cl_{Cr} 30-60$  mL/min: dose iniziale di 200 mg (o 5 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) una volta al giorno o 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni). È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale

- $CL_{CR} < 30$  mL/min: non disponendo di dati sufficienti non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione renale severa.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini di età superiore ai 6 anni*

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/kg/die una volta al giorno. La dose deve essere aumentata con incrementi settimanali o bisettimanali di 10 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in base alla risposta individuale. La dose massima è di 1.200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Bambini con peso corporeo $\geq 60$ kg*

I bambini con peso corporeo pari o superiore a 60 kg devono ricevere la stessa dose degli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Zebinix può essere assunto con o senza cibo.

Per i pazienti impossibilitati a deglutire le compresse intere, le compresse possono essere frantumate e mescolate ad acqua o alimenti molli, come purea di mele, immediatamente prima dell'uso e somministrate per via orale.

#### *Passaggio da un preparato a un altro*

Sulla base dei dati comparativi sulla biodisponibilità delle compresse e della sospensione orale, il passaggio da una formulazione all'altra è consentito.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi randomizzati e controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un rischio aumentato per l'eslicarbazepina acetato. Pertanto si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidari.

#### Disturbi del sistema nervoso

Eslicarbazepina acetato è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che possono aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

#### Altre avvertenze e precauzioni

Qualora sia necessario interrompere l'uso di Zebinix si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle crisi epilettiche.

#### Reazioni cutanee

Una eruzione cutanea si è sviluppata come reazione avversa nell'1,2% di tutta la popolazione trattata con Zebinix negli studi clinici in pazienti epilettici. Nei pazienti che assumevano Zebinix sono stati segnalati casi di orticaria e angioedema. Nel contesto di una reazione di ipersensibilità/anafilattica associata a edema laringeo, l'angioedema può essere fatale. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'eslicarbazepina acetato e avviare un trattamento alternativo.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Zebinix e prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno). Nei pazienti che manifestano tali reazioni, il trattamento con Zebinix non deve essere ripreso in alcun momento.

#### Allele HLA-B\* 1502 - nella popolazione cinese Han, thailandese e in altre popolazioni asiatiche

È stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza di HLA-B\* 1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare reazioni cutanee severe conosciute come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica di eslicarbazepina acetato è simile a quella di carbamazepina ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B\*1502 possano anche essere esposti al rischio di sviluppare una SSJ dopo il trattamento con eslicarbazepina acetato. La prevalenza del carrier di HLA-B\*1502 è circa del 10 % nelle popolazioni cinese Han e thailandese. Laddove possibile, questi soggetti devono essere valutati per la presenza di questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o principi attivi chimicamente correlati. Se i pazienti di queste origini etniche risultano positivi per l'allele HLA- B\*1502, l'uso di eslicarbazepina acetato può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. Data la prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad es. superiore al 15% nelle Filippine e in Malesia), si può prendere in considerazione il ricorso a test genetici nelle popolazioni a rischio per la presenza di HLA- B\*1502.

#### Allele HLA-A\*3101 - popolazioni di discendenza europea e giapponese

Alcuni dati suggeriscono che HLA-A\*3101 sia associato a un rischio aumentato di reazioni cutanee avverse indotte da carbamazepina tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), rash da farmaco con eosinofilia (sindrome DRESS) o pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) meno severa e rash maculopapulare nei soggetti di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A\*3101 varia ampiamente da una popolazione etnica all'altra. L'allele HLA-A\*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa del 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A\*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee indotte da carbamazepina (generalmente le meno severe) dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non si dispone di dati sufficienti a supporto di una raccomandazione dello screening per HLA-A\*3101 prima di iniziare un trattamento con carbamazepina o composti chimicamente correlati.

Nel caso in cui in pazienti di origine europea o giapponese sia nota la positività per l'allele HLA-A\*3101, l'utilizzo di carbamazepina o composti chimicamente correlati può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi.

### Iponatriemia

Nell'1,5% dei pazienti trattati con Zebinix è stata riportata iponatriemia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatriemia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi epilettiche, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatriemia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatriemia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono essi stessi indurre iponatriemia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina), si devono controllare i livelli di sodiemia sierica prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatriemia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatriemia clinicamente rilevante è necessario sospendere l'eslicarbazepina acetato.

### Intervallo PR

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

### Compromissione renale

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con  $CL_{CR} < 30$  mL/min.

### Compromissione epatica

Dato che i dati clinici nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono limitati e mancano i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'eslicarbazepina acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* l'eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4 (es. Simvastatina). Pertanto può essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con eslicarbazepina acetato. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Zebinix, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Si deve tenere conto di questo ritardo di tempo quando si utilizza Zebinix appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione della dose se somministrati con Zebinix. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza, possono verificarsi delle interazioni in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 (es. Fenitoina).

## Interazioni con altri medicinali antiepilettici

### *Carbamazepina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina epossido. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento della dose di eslicarbazepina acetato se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia, coordinazione anormale, e capogiro. Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

### *Fenitoina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale può essere necessario aumentare la dose di eslicarbazepina acetato e ridurre quella della fenitoina.

### *Lamotrigina*

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si può attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente minore (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento di dose. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto può essere clinicamente rilevante.

### *Topiramato*

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

### *Valproato e levetiracetam*

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato da studi di interazione convenzionali.

### *Oxcarbazepina*

L'uso concomitante di eslicarbazepina acetato e oxcarbazepina non è raccomandato, perché può determinare una sovraesposizione ai metaboliti attivi.

## Altri medicinali

### *Contraccettivi orali*

La somministrazione di eslicarbazepina 1.200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Zebinix e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### *Simvastatina*

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento della dose di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

### *Rosuvastatina*

In caso di somministrazione concomitante con 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno, nei soggetti sani è stata riscontrata una riduzione media dell'esposizione sistemica pari al 36 - 39%. Il meccanismo responsabile di tale riduzione non è noto, ma può essere dovuto a interferenze con l'attività del trasportatore della rosuvastatina, associate o meno a un effetto di induzione del suo metabolismo. Poiché la correlazione tra esposizione e attività farmacologica non è nota, si consiglia di monitorare la risposta alla terapia (ad es. tramite i livelli di colesterolo).

### *Warfarin*

La somministrazione concomitante di 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione allo S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

### *Digossina*

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1.200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non ha alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

### *Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)*

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico, la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiovascolari e i difetti del tubo neurale. A tutte le donne in età fertile sottoposte a trattamento antiepilettico, e in particolare alle donne che pianificano una gravidanza o che sono in gravidanza, si deve fornire una consulenza medica specialistica riguardo al rischio potenziale per il nascituro, dovuto sia alle crisi epilettiche che al trattamento antiepilettico. Si deve evitare di interrompere improvvisamente la terapia con un farmaco antiepilettico (*antiepileptic drug*, AED) in quanto ciò può scatenare delle crisi epilettiche, con conseguenze gravi sia per la donna, sia per il nascituro.

Ogniquale volta sia possibile, per il trattamento dell'epilessia in gravidanza la monoterapia è da preferire, poiché la terapia con più AED può essere associata a un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli AED utilizzati in associazione.

Nei figli di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico sono stati osservati disturbi dello sviluppo neurologico. Non sono disponibili dati riguardo a questo rischio per eslicarbazepina acetato.

### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo, efficace e sicuro durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento. Le donne in età fertile devono essere consigliate in merito all'uso di altre misure contraccettive efficaci. Occorre utilizzare almeno una misura contraccettiva efficace (come un dispositivo intra-uterino) o due metodi contraccettivi complementari comprendenti un metodo di barriera. In tutti i casi, per la scelta della misura contraccettiva occorre valutare la situazione individuale, coinvolgendo la paziente nella discussione.

#### Rischi associati a eslicarbazepina acetato

I dati relativi all'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani (comprendente malformazioni congenite maggiori, disturbi dello sviluppo neurologico e altri effetti tossici sulla riproduzione) non è noto. Eslicarbazepina acetato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che, dopo un'attenta valutazione di idonee opzioni terapeutiche alternative, il beneficio non sia considerato superiore al rischio.

Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Zebinix. Si devono somministrare le dosi minime efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

#### *Monitoraggio e prevenzione*

I medicinali antiepilettici possono concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del nascituro. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

#### *Nel neonato*

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K1 come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

#### Allattamento

Non è noto se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con eslicarbazepina acetato si deve interrompere l'allattamento al seno.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di eslicarbazepina acetato sulla fertilità umana. Gli studi negli animali hanno mostrato una compromissione della fertilità dopo trattamento con eslicarbazepina acetato (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zebinix altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti possono insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (trattamento come terapia aggiuntiva e monoterapia), 2.434 pazienti con crisi epilettiche a esordio parziale sono stati trattati con eslicarbazepina acetato (1.983 pazienti adulti e 451 pazienti pediatrici) e il 51% di essi ha manifestato reazione avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

I rischi identificati per Zebinix sono principalmente effetti indesiderati dose-dipendenti, correlati alla classe farmacologica. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi controllati verso placebo in terapia aggiuntiva condotti con pazienti epilettici adulti e in uno studio con controllo attivo in monoterapia volto a confrontare eslicarbazepina acetato con carbamazepina a rilascio controllato sono stati capogiro, sonnolenza, cefalea e nausea. La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata in <3% dei soggetti di qualsiasi gruppo di trattamento.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a eslicarbazepina acetato osservate negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing* sono riportate nella tabella in basso.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse emergenti dal trattamento associate a Zebinix negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing*

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>        | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b>                  | <b>Non comune</b>                                     | <b>Non nota</b>   |
|--|---------------------|--------------------------------|---|---|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>      |                     |                                | Anemia  | Trombocitopenia, leucopenia   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>            |                     |                                | Ipersensibilità                                       |   |
| <b>Patologie endocrine</b>                         |                     |                                | Ipotiroidismo   |   |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                     | Iponatriemia, appetito ridotto | Squilibrio elettrolitico, disidratazione, ipocloremia | Sindrome simile alla secrezione inappropriata di ADH, con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiro, riduzione dell'osmolalità nel siero (sangue), vomito, cefalea, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici. |

|  |                       |  |   |             |
|--|-----------------------|--|---|-------------|
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                             |                       | Insonnia   | Disturbo psicotico, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, ansia   |             |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     | Capogiro, sonnolenza. | Cefalea, alterazione dell'attenzione, tremore, atassia, disturbo dell'equilibrio | Coordinazione anormale, compromissione della memoria, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, sindrome cerebellare, convulsione, neuropatia periferica, nistagmo, disturbo dell'eloquio, disartria, sensazione di bruciore, parestesia, emicrania |             |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                             |                       | Diplopia, visione offuscata  | Compromissione della visione, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare  |             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           |                       | Vertigine  | Ipoacusia, tinnito  |             |
| <b>Patologie cardiache</b>                               |                       |  | Palpitazioni, bradicardia   |             |
| <b>Patologie vascolari</b>                               |                       |  | Ipertensione (incluse crisi ipertensive), ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate di calore, sensazione di freddo alle estremità  |             |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |                       |  | Epistassi, dolore toracico  |             |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       |                       | Nausea, vomito, diarrea  | Stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, gengivite, melena, mal di denti  | Pancreatite |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |  | Patologia epatica  |   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  | Eruzione cutanea                               | Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia della cute, prurito, dermatite allergica  | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema, orticaria |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |  | Mialgia, disturbo del metabolismo osseo, debolezza muscolare, dolore a un arto   |   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |  | Infezione delle vie urinarie   |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  | Stanchezza, alterazione dell'andatura, astenia | Malessere, brividi, edema periferico   |   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  | Peso aumentato                                 | Pressione arteriosa ridotta, peso diminuito, pressione arteriosa aumentata, sodio ematico diminuito, cloruro ematico diminuito, osteocalcina aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, enzimi epatici aumentati |   |
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>                  |  |  | Tossicità da farmaco, caduta, ustione termica  |   |

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie dell'occhio e del sistema nervoso*

In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, le seguenti reazioni avverse sono osservate: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), vedere paragrafo 4.5.

##### *Intervallo PR*

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia).

### *Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica*

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, lupus eritematoso sistemico o aritmie cardiache gravi. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con eslicarbazepina acetato.

Ci sono stati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con farmaci antiepilettici strutturalmente correlati carbamazepina e oxcarbazepina. Il meccanismo attraverso il quale il metabolismo osseo è influenzato non è stato identificato.

### Popolazione pediatrica

Negli studi controllati verso placebo, condotti con pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con crisi a esordio parziale (238 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 189 con placebo), il 35,7% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 19% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni nel gruppo trattato con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (5,0%), sonnolenza (8,0%) e vomito (4,6%).

Il profilo delle reazioni avverse di eslicarbazepina acetato è in genere simile nelle varie fasce d'età. Nel gruppo di soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, le reazioni avverse più comuni osservate in più di due pazienti trattati con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (9,5%), sonnolenza (7,4%), capogiro (6,3%), convulsioni (6,3%) e nausea (3,2%); nel gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni sono state sonnolenza (7,4%), vomito (4,2%), diplopia (3,2%) e affaticamento (3,2%). La sicurezza di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non è ancora stabilita.

Il profilo di sicurezza di eslicarbazepina acetato è stato in genere simile negli adulti e nei pazienti pediatrici, tranne che per l'agitazione (comune, 1,3%) e il dolore addominale (comune, 2,1%), che erano più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Capogiro, sonnolenza, vertigine, astenia, disturbi della deambulazione, tremore, atassia, disturbi dell'equilibrio, offuscamento della vista, diarrea, eruzione cutanea e iponatriemia erano meno comuni nei bambini rispetto agli adulti. La dermatite allergica (non comune, 0,8%) è stata segnalata solo nella popolazione pediatrica.

I dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, ottenuti nei periodi di estensione in aperto dello studio di fase III, erano coerenti con il noto profilo di sicurezza del prodotto e non hanno evidenziato alcuna nuova problematica.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di eslicarbazepina acetato sono prevalentemente associati a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. convulsioni di qualsiasi tipo, stato epilettico) e patologie cardiache (ad es. aritmia cardiaca). Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

#### Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi prevenendo il firing neuronale ripetitivo.

#### Effetti farmacodinamici

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi epilettiche in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

#### Efficacia clinica

##### *Popolazione adulta*

L'efficacia di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in quattro studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo randomizzati in 1.703 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg (solo negli studi -301 e -302), 800 mg e 1.200 mg, una volta al giorno.

Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1.200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

Negli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione  $\geq 50\%$  (1.581 analizzati) della frequenza delle crisi è stata del 19,3% per il placebo, del 20,8% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 30,5% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 35,3% per eslicarbazepina acetato 1.200 mg al giorno.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in monoterapia è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, con controllo attivo (carbamazepina a rilascio controllato), condotto su 815 pazienti adulti randomizzati con crisi epilettiche a esordio parziale di nuova diagnosi. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 800 mg, 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Il comparatore attivo, carbamazepina a rilascio controllato, è stato somministrato a dosi di 200 mg, 400 mg e 600 mg due volte al giorno. Tutti i soggetti sono stati randomizzati al livello di dose più basso ed andavano scalati al livello di dose successivo solo in caso di crisi convulsiva. Degli 815 pazienti randomizzati, 401 pazienti sono stati trattati con eslicarbazepina acetato una volta al giorno [271 pazienti (67,6%) si sono fermati a una dose di 800 mg, 70 pazienti (17,5%) si sono fermati a una dose di 1.200 mg e 60 pazienti (15,0%) sono stati trattati con 1.600 mg]. Nell'analisi primaria di efficacia, in cui i soggetti che hanno abbandonato lo studio (*drop-out*) sono stati considerati non-responder, il 71,1% dei soggetti nel gruppo con eslicarbazepina acetato e il 75,6% dei soggetti nel gruppo con carbamazepina a rilascio controllato sono stati classificati come liberi da crisi convulsive nel periodo di valutazione di 26 settimane (differenza media di rischio -4,28%, intervallo di confidenza al 95%: [-10,30; 1,74]).

L'effetto del trattamento osservato nel periodo di valutazione di 26 settimane si è mantenuto per 1 anno di trattamento nel 64,7% dei soggetti del gruppo eslicarbazepina acetato e nel 70,3% dei soggetti del gruppo carbamazepina a rilascio controllato classificati come liberi da crisi convulsive (differenza media di rischio -5,46%, intervallo di confidenza al 95%: [-11,88; 0,97]). Nell'analisi del fallimento del trattamento (rischio di crisi convulsiva) basata sull'analisi del tempo all'evento (analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox), la stima di Kaplan-Meier del rischio di crisi convulsiva al termine del periodo di valutazione era di 0,06 con carbamazepina e 0,12 con eslicarbazepina acetato, e

presentava entro il termine di 1 anno un ulteriore aumento del rischio a 0,11 con carbamazepina e 0,19 con eslicarbazepina acetato ( $p=0,0002$ ).

A 1 anno, la probabilità che i soggetti si ritirassero a causa di reazioni avverse o mancanza di efficacia è stata di 0,26 per eslicarbazepina acetato e 0,21 per carbamazepina a rilascio controllato.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in conversione alla monoterapia è stata valutata da 2 studi in doppio cieco, randomizzati, controllati, condotti su 365 pazienti adulti con crisi epilettiche a esordio parziale. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Le percentuali di soggetti liberi da crisi convulsive nell'intero periodo di 10 settimane in monoterapia sono state, rispettivamente, 7,6% (1.600 mg) e 8,3% (1.200 mg) in uno studio e 10,0% (1.600 mg) e 7,4% (1.200 mg) nell'altro studio.

#### *Popolazione anziana*

La sicurezza e l'efficacia dell'eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti anziani sono state valutate in uno studio non controllato, della durata di 26 settimane, in 72 anziani (età  $\geq 65$  anni). I dati mostrano che l'incidenza di reazioni avverse in questa popolazione (65,3%) è simile alla popolazione generale arruolata negli studi sull'epilessia in doppio cieco (66,8%). Le reazioni avverse individuali più frequenti sono state capogiro (12,5% dei soggetti), sonnolenza (9,7%), affaticamento, convulsione e iponatriemia (8,3% ciascuno), nasofaringite (6,9%) e infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%). Un totale di 50 dei 72 soggetti partecipanti allo studio ha completato il periodo di trattamento di 26 settimane, corrispondente a una percentuale di ritenzione del 69,4% (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli anziani). I dati disponibili per il regime di monoterapia nella popolazione anziana sono limitati. Soltanto pochi soggetti ( $N=27$ ) di età superiore a 65 anni sono stati trattati con eslicarbazepina acetato nello studio in monoterapia.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche a esordio parziale nei bambini sono state valutate in uno studio di fase II in bambini di età compresa tra 6 e 16 anni ( $N=123$ ) e in uno studio di fase III in bambini di età compresa tra 2 e 18 anni ( $N=304$ ). Entrambi gli studi erano in doppio cieco e controllati verso placebo e avevano una durata di mantenimento, rispettivamente, di 8 settimane (studio 208) e 12 settimane (studio 305). Lo studio 208 comprendeva inoltre 2 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nella parte II e 2 anni nella parte III) e lo studio 305 comprendeva 4 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nelle parti II, III e IV e 2 anni nella parte V). Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 20 e 30 mg/kg/die, fino a un massimo di 1.200 mg/die. La dose target era di 30 mg/kg/die nello studio 208 e 20 mg/kg/die nello studio 305. Le dosi potevano essere modificate in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento.

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase II, la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. La riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche dal basale al periodo di mantenimento era significativamente ( $p<0,001$ ) maggiore con eslicarbazepina acetato (-34,8%) in confronto al placebo (-13,8%). Quarantadue pazienti (50,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 10 pazienti (25,0%) del gruppo placebo e questa differenza era significativa ( $p=0,009$ ).

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase III, la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche con eslicarbazepina acetato (-18,1% rispetto al basale) era diversa da quella del placebo (-8,6% rispetto al basale), ma non in misura statisticamente significativa ( $p=0,2490$ ). Quarantuno pazienti (30,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 40 pazienti (31,0%) del gruppo placebo, ma questa differenza non era significativa ( $p = 0,9017$ ). Le analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) per lo studio di fase III sono state condotte per strati di età, età superiore ai 6 anni e per dose. Nei bambini di età superiore ai 6 anni, 36 pazienti (35,0%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" in confronto a 29 pazienti (30,2%) del gruppo placebo ( $p = 0,4759$ ) e la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche era maggiore nel gruppo eslicarbazepina acetato in confronto al placebo (-24,4% in

confronto a -10,5%); tuttavia, la differenza del 13,9% non era statisticamente significativa ( $p = 0,1040$ ). In un totale del 39% dei pazienti dello studio 305, la dose è stata titolata fino alla massima dose consentita (30 mg/kg/die). Di questi, escludendo i pazienti di età pari o inferiore ai 6 anni, rispettivamente 14 (48,3%) e 11 (30,6%) pazienti dei gruppi eslicarbazepina acetato e placebo erano “responders” ( $p = 0,1514$ ). Benché la robustezza di queste analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) sia limitata, i dati suggeriscono un aumento della dimensione dell’effetto dipendente dall’età e dalla dose.

Nel successivo periodo di estensione in aperto di 1 anno (parte II) dello studio di fase III (set ITT:  $N = 225$ ), la percentuale totale di “responder” è stata del 46,7% (con aumento costante dal 44,9% (settimane 1-4) al 57,5% (settimane > 40)). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 6,1 (con riduzione da 7,0 (settimane 1-4) a 4,0 (settimane > 40), per una variazione mediana relativa di -46,7% rispetto al periodo al basale). La variazione mediana relativa è stata maggiore nel precedente gruppo placebo (-51,4%) rispetto al precedente gruppo ESL (-40,4%). La percentuale di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto al periodo al basale è stata del 14,2%.

Nei 3 successivi periodi di estensione in aperto (set ITT:  $N = 148$ ), la percentuale complessiva di “responder” è stata del 26,6% in confronto alle parti III–V al basale (cioè le ultime 4 settimane nella parte II). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 2,4 (per una variazione mediana relativa rispetto alle parti III–V al basale di -22,9%). La riduzione mediana relativa complessiva nella parte I è stata maggiore nei pazienti trattati con ESL (-25,8%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-16,4%). La percentuale complessiva di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto alle parti III–V al basale è stata del 25,7%.

Dei 183 pazienti che hanno completato le parti I e II dello studio, 152 sono stati arruolati nella parte III. Di questi, 65 pazienti avevano ricevuto ESL e 87 pazienti avevano ricevuto un placebo durante la parte in doppio cieco dello studio. 14 pazienti (9,2%) hanno completato il trattamento in aperto con ESL fino alla parte V. Il motivo più comune di ritiro in una qualsiasi parte dello studio è stata una richiesta dello sponsor (30 pazienti nella parte III [19,7% dei pazienti entrati nella parte III], 9 nella parte IV [9,6% dei pazienti entrati nella parte IV] e 43 nella parte V [64,2% dei pazienti entrati nella parte V]).

Tenendo in considerazione i limiti dei dati non controllati in aperto, la risposta a lungo termine a eslicarbazepina acetato si è complessivamente mantenuta nelle parti in aperto dello studio.

L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con Zebinix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento dell’epilessia con crisi epilettiche parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

La biodisponibilità (AUC e  $C_{max}$ ) dell’eslicarbazepina somministrata per via orale sotto forma di compressa frantumata miscelata a purea di mele e somministrata con acqua è paragonabile a quella della compressa intera.

### Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. *Gli studi in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

### Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario si raggiungono dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta induzione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### Eliminazione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconiugato.

### Linearità/Non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1.200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

### Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti adulti con compromissione renale da lieve a severa ha dimostrato che la clearance è dipendente dalla funzione renale. Durante il trattamento con Zebinix si raccomanda di modificare la dose nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con clearance della creatinina < 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, l'uso di eslicarbazepina acetato non è raccomandato. A questa età, l'attività intrinseca del processo di eliminazione non ha ancora raggiunto la maturazione.

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

### Compromissione epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. La compromissione epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2)

La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata in pazienti con severa compromissione epatica.

### Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

### ***Popolazione pediatrica***

Come negli adulti, eslicarbazepina acetato è convertito in grande quantità a eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). È stato dimostrato che il peso corporeo ha un effetto sul volume di distribuzione e sulla clearance. Inoltre, non è stato possibile escludere un ruolo dell'età, indipendentemente dal peso, nella clearance di eslicarbazepina acetato, in particolare nel gruppo dei pazienti più giovani (2-6 anni).

### Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die nei bambini di età superiore ai 6 anni.

### Bambini di età superiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi sugli animali sono state osservate reazioni avverse soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

### Studi su animali giovani

Negli studi con dosi ripetute in cani giovani, il profilo di tossicità era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Nello studio di 10 mesi sono state osservate riduzioni del contenuto minerale osseo, dell'area ossea e/o della densità minerale ossea nelle vertebre lombari e/o nel femore a dosi elevate negli animali femmine, a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica a eslicarbazepina nei bambini.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

Nei ratti femmina è stata osservata una compromissione della fertilità; anche il ridotto numero di impianti ed embrioni vivi osservato nello studio di fertilità sul topo può indicare effetti sulla fertilità delle femmine, ma le conte dei corpi lutei non sono state valutate. Eslicarbazepina acetato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto anomalie scheletriche nel topo. Negli studi di embriotossicità condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati osservati ritardi dell'ossificazione, riduzione del peso fetale e aumento di anomalie minori scheletriche e viscerali a dosi materne tossiche. Un ritardo dello sviluppo sessuale della generazione F1 è stato osservato negli studi peri/postnatali nel topo e nel ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K 29/32  
Sodio croscarmellosio  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio o in PVC/alluminio all'interno di scatole di cartone contenenti 30 o 60 compresse.

Flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino in polipropilene, all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/514/007-011

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zebinix 800 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 800 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse oblunghe bianche, con la scritta 'ESL 800' impressa su un lato e un'incisura sull'altro, lunghe 19 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zebinix è indicato come:

- monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi;
- terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Zebinix può essere assunto come monoterapia o in aggiunta a una terapia anticonvulsiva in corso. La dose iniziale raccomandata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1.200 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti in regime di monoterapia possono beneficiare di una dose di 1.600 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Popolazioni particolari*

##### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana, a condizione che la funzione renale non sia disturbata. A causa dei dati molto limitati sul regime di monoterapia con 1.600 mg negli anziani, tale dose non è raccomandata in questa popolazione.

##### *Compromissione renale*

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti, adulti e bambini di età superiore ai 6 anni, con compromissione renale aggiustando così la dose in base alla clearance della creatinina ( $Cl_{Cr}$ ):

- $Cl_{Cr} >60$  mL/min: non sono necessari aggiustamenti di dose
- $Cl_{Cr} 30-60$  mL/min: dose iniziale di 200 mg (o 5 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) una volta al giorno o 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni). È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale

- $CL_{CR} < 30$  mL/min: non disponendo di dati sufficienti non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione renale severa.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini di età superiore ai 6 anni*

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/kg/die una volta al giorno. La dose deve essere aumentata con incrementi settimanali o bisettimanali di 10 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in base alla risposta individuale. La dose massima è di 1.200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Bambini con peso corporeo $\geq 60$ kg*

I bambini con peso corporeo pari o superiore a 60 kg devono ricevere la stessa dose degli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Zebinix può essere assunto con o senza cibo.

Per i pazienti impossibilitati a deglutire le compresse intere, le compresse possono essere frantumate e mescolate ad acqua o alimenti molli, come purea di mele, immediatamente prima dell'uso e somministrate per via orale.

#### *Passaggio da un preparato a un altro*

Sulla base dei dati comparativi sulla biodisponibilità delle compresse e della sospensione orale, il passaggio da una formulazione all'altra è consentito.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi randomizzati e controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un rischio aumentato per l'eslicarbazepina acetato. Pertanto si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidari.

#### Disturbi del sistema nervoso

Eslicarbazepina acetato è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che possono aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

#### Altre avvertenze e precauzioni

Qualora sia necessario interrompere l'uso di Zebinix si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle crisi epilettiche.

#### Reazioni cutanee

Una eruzione cutanea si è sviluppata come reazione avversa nell'1,2% di tutta la popolazione trattata con Zebinix negli studi clinici in pazienti epilettici. Nei pazienti che assumevano Zebinix sono stati segnalati casi di orticaria e angioedema. Nel contesto di una reazione di ipersensibilità/anafilattica associata a edema laringeo, l'angioedema può essere fatale. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'eslicarbazepina acetato e avviare un trattamento alternativo.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Zebinix e prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno). Nei pazienti che manifestano tali reazioni, il trattamento con Zebinix non deve essere ripreso in alcun momento.

#### Allele HLA-B\* 1502 - nella popolazione cinese Han, thailandese e in altre popolazioni asiatiche

È stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza di HLA-B\* 1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare reazioni cutanee severe conosciute come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica di eslicarbazepina acetato è simile a quella di carbamazepina ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B\*1502 possano anche essere esposti al rischio di sviluppare una SSJ dopo il trattamento con eslicarbazepina acetato. La prevalenza del carrier di HLA-B\*1502 è circa del 10 % nelle popolazioni cinese Han e thailandese. Laddove possibile, questi soggetti devono essere valutati per la presenza di questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o principi attivi chimicamente correlati. Se i pazienti di queste origini etniche risultano positivi per l'allele HLA- B\*1502, l'uso di eslicarbazepina acetato può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. Data la prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad es. superiore al 15% nelle Filippine e in Malesia), si può prendere in considerazione il ricorso a test genetici nelle popolazioni a rischio per la presenza di HLA- B\*1502.

#### Allele HLA-A\*3101 - popolazioni di discendenza europea e giapponese

Alcuni dati suggeriscono che HLA-A\*3101 sia associato a un rischio aumentato di reazioni cutanee avverse indotte da carbamazepina tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), rash da farmaco con eosinofilia (sindrome DRESS) o pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) meno severa e rash maculopapulare nei soggetti di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A\*3101 varia ampiamente da una popolazione etnica all'altra. L'allele HLA-A\*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa del 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A\*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee indotte da carbamazepina (generalmente le meno severe) dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non si dispone di dati sufficienti a supporto di una raccomandazione dello screening per HLA-A\*3101 prima di iniziare un trattamento con carbamazepina o composti chimicamente correlati.

Nel caso in cui in pazienti di origine europea o giapponese sia nota la positività per l'allele HLA-A\*3101, l'utilizzo di carbamazepina o composti chimicamente correlati può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi.

### Iponatriemia

Nell'1,5% dei pazienti trattati con Zebinix è stata riportata iponatriemia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatriemia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi epilettiche, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatriemia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatriemia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono essi stessi indurre iponatriemia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina), si devono controllare i livelli di sodiemia sierica prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatriemia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatriemia clinicamente rilevante è necessario sospendere l'eslicarbazepina acetato.

### Intervallo PR

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

### Compromissione renale

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con  $CL_{CR} < 30$  mL/min.

### Compromissione epatica

Dato che i dati clinici nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono limitati e mancano i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'eslicarbazepina acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* l'eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4 (es. Simvastatina). Pertanto può essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con eslicarbazepina acetato. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Zebinix, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Si deve tenere conto di questo ritardo di tempo quando si utilizza Zebinix appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione della dose se somministrati con Zebinix. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza, possono verificarsi delle interazioni in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 (es. Fenitoina).

## Interazioni con altri medicinali antiepilettici

### *Carbamazepina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina epossido. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento della dose di eslicarbazepina acetato se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia, coordinazione anormale, e capogiro. Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

### *Fenitoina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale può essere necessario aumentare la dose di eslicarbazepina acetato e ridurre quella della fenitoina.

### *Lamotrigina*

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si può attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente minore (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento di dose. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto può essere clinicamente rilevante.

### *Topiramato*

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

### *Valproato e levetiracetam*

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato da studi di interazione convenzionali.

### *Oxcarbazepina*

L'uso concomitante di eslicarbazepina acetato e oxcarbazepina non è raccomandato, perché può determinare una sovraesposizione ai metaboliti attivi.

## Altri medicinali

### *Contraccettivi orali*

La somministrazione di eslicarbazepina 1.200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Zebinix e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### *Simvastatina*

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento della dose di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

### *Rosuvastatina*

In caso di somministrazione concomitante con 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno, nei soggetti sani è stata riscontrata una riduzione media dell'esposizione sistemica pari al 36 - 39%. Il meccanismo responsabile di tale riduzione non è noto, ma può essere dovuto a interferenze con l'attività del trasportatore della rosuvastatina, associate o meno a un effetto di induzione del suo metabolismo. Poiché la correlazione tra esposizione e attività farmacologica non è nota, si consiglia di monitorare la risposta alla terapia (ad es. tramite i livelli di colesterolo).

### *Warfarin*

La somministrazione concomitante di 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione allo S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

### *Digossina*

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1.200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non ha alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

### *Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)*

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico, la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiovascolari e i difetti del tubo neurale. A tutte le donne in età fertile sottoposte a trattamento antiepilettico, e in particolare alle donne che pianificano una gravidanza o che sono in gravidanza, si deve fornire una consulenza medica specialistica riguardo al rischio potenziale per il nascituro, dovuto sia alle crisi epilettiche che al trattamento antiepilettico. Si deve evitare di interrompere improvvisamente la terapia con un farmaco antiepilettico (*antiepileptic drug*, AED) in quanto ciò può scatenare delle crisi epilettiche, con conseguenze gravi sia per la donna, sia per il nascituro.

Ogniqualvolta sia possibile, per il trattamento dell'epilessia in gravidanza la monoterapia è da preferire, poiché la terapia con più AED può essere associata a un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli AED utilizzati in associazione.

Nei figli di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico sono stati osservati disturbi dello sviluppo neurologico. Non sono disponibili dati riguardo a questo rischio per eslicarbazepina acetato.

### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo, efficace e sicuro durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento. Le donne in età fertile devono essere consigliate in merito all'uso di altre misure contraccettive efficaci. Occorre utilizzare almeno una misura contraccettiva efficace (come un dispositivo intra-uterino) o due metodi contraccettivi complementari comprendenti un metodo di barriera. In tutti i casi, per la scelta della misura contraccettiva occorre valutare la situazione individuale, coinvolgendo la paziente nella discussione.

#### Rischi associati a eslicarbazepina acetato

I dati relativi all'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani (comprendente malformazioni congenite maggiori, disturbi dello sviluppo neurologico e altri effetti tossici sulla riproduzione) non è noto. Eslicarbazepina acetato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che, dopo un'attenta valutazione di idonee opzioni terapeutiche alternative, il beneficio non sia considerato superiore al rischio.

Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Zebinix. Si devono somministrare le dosi minime efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

#### *Monitoraggio e prevenzione*

I medicinali antiepilettici possono concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del nascituro. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

#### *Nel neonato*

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K1 come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

#### Allattamento

Non è noto se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con eslicarbazepina acetato si deve interrompere l'allattamento al seno.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di eslicarbazepina acetato sulla fertilità umana. Gli studi negli animali hanno mostrato una compromissione della fertilità dopo trattamento con eslicarbazepina acetato (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zebinix altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti possono insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (trattamento come terapia aggiuntiva e monoterapia), 2.434 pazienti con crisi epilettiche a esordio parziale sono stati trattati con eslicarbazepina acetato (1.983 pazienti adulti e 451 pazienti pediatrici) e il 51% di essi ha manifestato reazione avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

I rischi identificati per Zebinix sono principalmente effetti indesiderati dose-dipendenti, correlati alla classe farmacologica. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi controllati verso placebo in terapia aggiuntiva condotti con pazienti epilettici adulti e in uno studio con controllo attivo in monoterapia volto a confrontare eslicarbazepina acetato con carbamazepina a rilascio controllato sono stati capogiro, sonnolenza, cefalea e nausea. La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata in <3% dei soggetti di qualsiasi gruppo di trattamento.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrosi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a eslicarbazepina acetato osservate negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing* sono riportate nella tabella in basso.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse emergenti dal trattamento associate a Zebinix negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing*

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>   | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b> | <b>Non nota</b>             |
|---|---------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |                     |               | Anemia            | Trombocitopenia, leucopenia |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |                     |               | Ipersensibilità   |                             |
| <b>Patologie endocrine</b>                    |                     |               | Ipotiroidismo     |                             |

|  |                       |  |   |   |
|--|-----------------------|--|---|---|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                       | Iponatriemia, appetito ridotto   | Squilibrio elettrolitico, disidratazione, ipocloremia   | Sindrome simile alla secrezione inappropriata di ADH, con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiro, riduzione dell'osmolalità nel siero (sangue), vomito, cefalea, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici. |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                       | Insonnia   | Disturbo psicotico, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, ansia   |   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               | Capogiro, sonnolenza. | Cefalea, alterazione dell'attenzione, tremore, atassia, disturbo dell'equilibrio | Coordinazione anormale, compromissione della memoria, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, sindrome cerebellare, convulsione, neuropatia periferica, nistagmo, disturbo dell'eloquio, disartria, sensazione di bruciore, parestesia, emicrania |   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |                       | Diplopia, visione offuscata  | Compromissione della visione, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare  |   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |                       | Vertigine  | Ipoacusia, tinnito  |   |
| <b>Patologie cardiache</b>                         |                       |  | Palpitazioni, bradicardia   |   |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |  | Ipertensione (includere crisi ipertensive), ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate di calore, sensazione di freddo alle estremità   |   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |  | Epistassi, dolore toracico   |   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  | Nausea, vomito, diarrea                        | Stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, gengivite, melena, mal di denti   | Pancreatite   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |  | Patologia epatica  |   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  | Eruzione cutanea                               | Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia della cute, prurito, dermatite allergica  | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema, orticaria |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |  | Mialgia, disturbo del metabolismo osseo, debolezza muscolare, dolore a un arto   |   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |  | Infezione delle vie urinarie   |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  | Stanchezza, alterazione dell'andatura, astenia | Malessere, brividi, edema periferico   |   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  | Peso aumentato                                 | Pressione arteriosa ridotta, peso diminuito, pressione arteriosa aumentata, sodio ematico diminuito, cloruro ematico diminuito, osteocalcina aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, enzimi epatici aumentati |   |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b> |  |  | Tossicità da farmaco, caduta, ustione termica |  |
|--|--|--|---|--|

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie dell'occhio e del sistema nervoso*

In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, le seguenti reazioni avverse sono osservate: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), vedere paragrafo 4.5.

##### *Intervallo PR*

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia).

##### *Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica*

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, lupus eritematoso sistemico o aritmie cardiache gravi. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con eslicarbazepina acetato.

Ci sono stati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con farmaci antiepilettici strutturalmente correlati carbamazepina e oxcarbazepina. Il meccanismo attraverso il quale il metabolismo osseo è influenzato non è stato identificato.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi controllati verso placebo, condotti con pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con crisi a esordio parziale (238 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 189 con placebo), il 35,7% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 19% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni nel gruppo trattato con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (5,0%), sonnolenza (8,0%) e vomito (4,6%).

Il profilo delle reazioni avverse di eslicarbazepina acetato è in genere simile nelle varie fasce d'età. Nel gruppo di soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, le reazioni avverse più comuni osservate in più di due pazienti trattati con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (9,5%), sonnolenza (7,4%), capogiro (6,3%), convulsioni (6,3%) e nausea (3,2%); nel gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni sono state sonnolenza (7,4%), vomito (4,2%), diplopia (3,2%) e affaticamento (3,2%). La sicurezza di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non è ancora stabilita.

Il profilo di sicurezza di eslicarbazepina acetato è stato in genere simile negli adulti e nei pazienti pediatrici, tranne che per l'agitazione (comune, 1,3%) e il dolore addominale (comune, 2,1%), che erano più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Capogiro, sonnolenza, vertigine, astenia, disturbi della deambulazione, tremore, atassia, disturbi dell'equilibrio, offuscamento della vista, diarrea, eruzione cutanea e iponatremia erano meno comuni nei bambini rispetto agli adulti. La dermatite allergica (non comune, 0,8%) è stata segnalata solo nella popolazione pediatrica.

I dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, ottenuti nei periodi di estensione in aperto dello studio di fase III, erano coerenti con il noto profilo di sicurezza del prodotto e non hanno evidenziato alcuna nuova problematica.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di eslicarbazepina acetato sono prevalentemente associati a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. convulsioni di qualsiasi tipo, stato epilettico) e patologie cardiache (ad es. aritmia cardiaca). Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

#### Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi prevenendo il firing neuronale ripetitivo.

#### Effetti farmacodinamici

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi epilettiche in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

#### Efficacia clinica

##### *Popolazione adulta*

L'efficacia di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in quattro studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo randomizzati in 1.703 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg (solo negli studi -301 e -302), 800 mg e 1.200 mg, una volta al giorno.

Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1.200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

Negli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione  $\geq 50\%$  (1.581 analizzati) della frequenza delle crisi è stata del 19,3% per il placebo, del 20,8% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 30,5% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 35,3% per eslicarbazepina acetato 1.200 mg al giorno.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in monoterapia è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, con controllo attivo (carbamazepina a rilascio controllato), condotto su 815 pazienti adulti randomizzati con crisi epilettiche a esordio parziale di nuova diagnosi. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 800 mg, 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Il comparatore attivo,

carbamazepina a rilascio controllato, è stato somministrato a dosi di 200 mg, 400 mg e 600 mg due volte al giorno. Tutti i soggetti sono stati randomizzati al livello di dose più basso ed andavano scalati al livello di dose successivo solo in caso di crisi convulsiva. Degli 815 pazienti randomizzati, 401 pazienti sono stati trattati con eslicarbazepina acetato una volta al giorno [271 pazienti (67,6%) si sono fermati a una dose di 800 mg, 70 pazienti (17,5%) si sono fermati a una dose di 1.200 mg e 60 pazienti (15,0%) sono stati trattati con 1.600 mg]. Nell'analisi primaria di efficacia, in cui i soggetti che hanno abbandonato lo studio (*drop-out*) sono stati considerati non-responder, il 71,1% dei soggetti nel gruppo con eslicarbazepina acetato e il 75,6% dei soggetti nel gruppo con carbamazepina a rilascio controllato sono stati classificati come liberi da crisi convulsive nel periodo di valutazione di 26 settimane (differenza media di rischio -4,28%, intervallo di confidenza al 95%: [-10,30; 1,74]. L'effetto del trattamento osservato nel periodo di valutazione di 26 settimane si è mantenuto per 1 anno di trattamento nel 64,7% dei soggetti del gruppo eslicarbazepina acetato e nel 70,3% dei soggetti del gruppo carbamazepina a rilascio controllato classificati come liberi da crisi convulsive (differenza media di rischio -5,46%, intervallo di confidenza al 95%: [-11,88; 0,97]. Nell'analisi del fallimento del trattamento (rischio di crisi convulsiva) basata sull'analisi del tempo all'evento (analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox), la stima di Kaplan-Meier del rischio di crisi convulsiva al termine del periodo di valutazione era di 0,06 con carbamazepina e 0,12 con eslicarbazepina acetato, e presentava entro il termine di 1 anno un ulteriore aumento del rischio a 0,11 con carbamazepina e 0,19 con eslicarbazepina acetato (p=0,0002).

A 1 anno, la probabilità che i soggetti si ritirassero a causa di reazioni avverse o mancanza di efficacia è stata di 0,26 per eslicarbazepina acetato e 0,21 per carbamazepina a rilascio controllato.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in conversione alla monoterapia è stata valutata da 2 studi in doppio cieco, randomizzati, controllati, condotti su 365 pazienti adulti con crisi epilettiche a esordio parziale. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Le percentuali di soggetti liberi da crisi convulsive nell'intero periodo di 10 settimane in monoterapia sono state, rispettivamente, 7,6% (1.600 mg) e 8,3% (1.200 mg) in uno studio e 10,0% (1.600 mg) e 7,4% (1.200 mg) nell'altro studio.

#### *Popolazione anziana*

La sicurezza e l'efficacia dell'eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti anziani sono state valutate in uno studio non controllato, della durata di 26 settimane, in 72 anziani (età  $\geq 65$  anni). I dati mostrano che l'incidenza di reazioni avverse in questa popolazione (65,3%) è simile alla popolazione generale arruolata negli studi sull'epilessia in doppio cieco (66,8%). Le reazioni avverse individuali più frequenti sono state capogiro (12,5% dei soggetti), sonnolenza (9,7%), affaticamento, convulsione e iponatriemia (8,3% ciascuno), nasofaringite (6,9%) e infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%). Un totale di 50 dei 72 soggetti partecipanti allo studio ha completato il periodo di trattamento di 26 settimane, corrispondente a una percentuale di ritenzione del 69,4% (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli anziani). I dati disponibili per il regime di monoterapia nella popolazione anziana sono limitati. Soltanto pochi soggetti (N=27) di età superiore a 65 anni sono stati trattati con eslicarbazepina acetato nello studio in monoterapia.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche a esordio parziale nei bambini sono state valutate in uno studio di fase II in bambini di età compresa tra 6 e 16 anni (N=123) e in uno studio di fase III in bambini di età compresa tra 2 e 18 anni (N=304). Entrambi gli studi erano in doppio cieco e controllati verso placebo e avevano una durata di mantenimento, rispettivamente, di 8 settimane (studio 208) e 12 settimane (studio 305). Lo studio 208 comprendeva inoltre 2 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nella parte II e 2 anni nella parte III) e lo studio 305 comprendeva 4 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nelle parti II, III e IV e 2 anni nella parte V). Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 20 e 30 mg/kg/die, fino a un massimo di 1.200 mg/die. La dose target era di 30 mg/kg/die nello studio 208 e 20 mg/kg/die nello studio 305. Le dosi potevano essere modificate in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento.

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase II, la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. La riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi

epiletiche dal basale al periodo di mantenimento era significativamente ( $p < 0,001$ ) maggiore con eslicarbazepina acetato (-34,8%) in confronto al placebo (-13,8%). Quarantadue pazienti (50,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano “responders” (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epiletiche) in confronto a 10 pazienti (25,0%) del gruppo placebo e questa differenza era significativa ( $p = 0,009$ ).

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase III, la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epiletiche con eslicarbazepina acetato (-18,1% rispetto al basale) era diversa da quella del placebo (-8,6% rispetto al basale), ma non in misura statisticamente significativa ( $p = 0,2490$ ). Quarantuno pazienti (30,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano “responders” (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epiletiche) in confronto a 40 pazienti (31,0%) del gruppo placebo, ma questa differenza non era significativa ( $p = 0,9017$ ). Le analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) per lo studio di fase III sono state condotte per strati di età, età superiore ai 6 anni e per dose. Nei bambini di età superiore ai 6 anni, 36 pazienti (35,0%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano “responders” in confronto a 29 pazienti (30,2%) del gruppo placebo ( $p = 0,4759$ ) e la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epiletiche era maggiore nel gruppo eslicarbazepina acetato in confronto al placebo (-24,4% in confronto a -10,5%); tuttavia, la differenza del 13,9% non era statisticamente significativa ( $p = 0,1040$ ). In un totale del 39% dei pazienti dello studio 305, la dose è stata titolata fino alla massima dose consentita (30 mg/kg/die). Di questi, escludendo i pazienti di età pari o inferiore ai 6 anni, rispettivamente 14 (48,3%) e 11 (30,6%) pazienti dei gruppi eslicarbazepina acetato e placebo erano “responders” ( $p = 0,1514$ ). Benché la robustezza di queste analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) sia limitata, i dati suggeriscono un aumento della dimensione dell'effetto dipendente dall'età e dalla dose.

Nel successivo periodo di estensione in aperto di 1 anno (parte II) dello studio di fase III (set ITT:  $N = 225$ ), la percentuale totale di “responder” è stata del 46,7% (con aumento costante dal 44,9% (settimane 1-4) al 57,5% (settimane  $> 40$ )). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 6,1 (con riduzione da 7,0 (settimane 1-4) a 4,0 (settimane  $> 40$ ), per una variazione mediana relativa di -46,7% rispetto al periodo al basale). La variazione mediana relativa è stata maggiore nel precedente gruppo placebo (-51,4%) rispetto al precedente gruppo ESL (-40,4%). La percentuale di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto al periodo al basale è stata del 14,2%.

Nei 3 successivi periodi di estensione in aperto (set ITT:  $N = 148$ ), la percentuale complessiva di “responder” è stata del 26,6% in confronto alle parti III–V al basale (cioè le ultime 4 settimane nella parte II). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 2,4 (per una variazione mediana relativa rispetto alle parti III–V al basale di -22,9%). La riduzione mediana relativa complessiva nella parte I è stata maggiore nei pazienti trattati con ESL (-25,8%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-16,4%). La percentuale complessiva di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto alle parti III–V al basale è stata del 25,7%.

Dei 183 pazienti che hanno completato le parti I e II dello studio, 152 sono stati arruolati nella parte III. Di questi, 65 pazienti avevano ricevuto ESL e 87 pazienti avevano ricevuto un placebo durante la parte in doppio cieco dello studio. 14 pazienti (9,2%) hanno completato il trattamento in aperto con ESL fino alla parte V. Il motivo più comune di ritiro in una qualsiasi parte dello studio è stata una richiesta dello sponsor (30 pazienti nella parte III [19,7% dei pazienti entrati nella parte III], 9 nella parte IV [9,6% dei pazienti entrati nella parte IV] e 43 nella parte V [64,2% dei pazienti entrati nella parte V]).

Tenendo in considerazione i limiti dei dati non controllati in aperto, la risposta a lungo termine a eslicarbazepina acetato si è complessivamente mantenuta nelle parti in aperto dello studio.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zebinix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento dell'epilessia con crisi epiletiche parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

La biodisponibilità (AUC e  $C_{max}$ ) dell'eslicarbazepina somministrata per via orale sotto forma di compressa frantumata miscelata a purea di mele e somministrata con acqua è paragonabile a quella della compressa intera.

### Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. *Gli studi in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

### Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario si raggiungono dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta induzione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### Eliminazione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronconiugato.

### Linearità/Non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1.200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

### Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti adulti con compromissione renale da lieve a severa ha dimostrato che la clearance è dipendente dalla funzione renale. Durante il trattamento con Zebinix si raccomanda di modificare la dose nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con clearance della creatinina < 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, l'uso di eslicarbazepina acetato non è raccomandato. A questa età, l'attività intrinseca del processo di eliminazione non ha ancora raggiunto la maturazione.

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

#### Compromissione epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. La compromissione epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2)

La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata in pazienti con severa compromissione epatica.

#### Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

#### ***Popolazione pediatrica***

Come negli adulti, eslicarbazepina acetato è convertito in grande quantità a eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). È stato dimostrato che il peso corporeo ha un effetto sul volume di distribuzione e sulla clearance. Inoltre, non è stato possibile escludere un ruolo dell'età, indipendentemente dal peso, nella clearance di eslicarbazepina acetato, in particolare nel gruppo dei pazienti più giovani (2-6 anni).

#### Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die nei bambini di età superiore ai 6 anni.

#### Bambini di età superiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi sugli animali sono state osservate reazioni avverse soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

### Studi su animali giovani

Negli studi con dosi ripetute in cani giovani, il profilo di tossicità era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Nello studio di 10 mesi sono state osservate riduzioni del contenuto minerale osseo, dell'area ossea e/o della densità minerale ossea nelle vertebre lombari e/o nel femore a dosi elevate negli animali femmine, a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica a eslicarbazepina nei bambini.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

Nei ratti femmina è stata osservata una compromissione della fertilità; anche il ridotto numero di impianti ed embrioni vivi osservato nello studio di fertilità sul topo può indicare effetti sulla fertilità delle femmine, ma le conte dei corpi lutei non sono state valutate. Eslicarbazepina acetato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto anomalie scheletriche nel topo. Negli studi di embriotossicità condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati osservati ritardi dell'ossificazione, riduzione del peso fetale e aumento di anomalie minori scheletriche e viscerali a dosi materne tossiche. Un ritardo dello sviluppo sessuale della generazione F1 è stato osservato negli studi peri/postnatali nel topo e nel ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K 29/32  
Sodio croscarmellosio  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio o in PVC/alluminio all'interno di scatole di cartone contenenti 20, 30, 60 o 90 compresse e in confezioni multiple contenenti 180 (2 scatole da 90) compresse.

Flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino in polipropilene, all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zebinix 50 mg/mL sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione orale contiene 50 mg di eslicarbazepina acetato.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di sospensione orale contiene 2,0 mg di metil paraidrossibenzoato (E218) e circa 0,00001 mg di solfiti.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione di colore da biancastro a bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zebinix è indicato come:

- monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi;
- terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Zebinix può essere assunto come monoterapia o in aggiunta a una terapia anticonvulsiva in corso. La dose iniziale raccomandata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1.200 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti in regime di monoterapia possono beneficiare di una dose di 1.600 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Popolazioni particolari*

##### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana, a condizione che la funzione renale non sia disturbata. A causa dei dati molto limitati sul regime di monoterapia con 1.600 mg negli anziani, tale dose non è raccomandata in questa popolazione.

##### *Compromissione renale*

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti, adulti e bambini di età superiore ai 6 anni, con compromissione renale aggiustando così la dose in base alla clearance della creatinina ( $Cl_{Cr}$ ):

- $Cl_{Cr} > 60$  mL/min: non sono necessari aggiustamenti di dose

- CL<sub>CR</sub> 30-60 mL/min: dose iniziale di 200 mg (o 5 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) una volta al giorno o 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni). È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale
- CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min: non disponendo di dati sufficienti non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione renale severa.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini di età superiore ai 6 anni*

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/kg/die una volta al giorno. La dose deve essere aumentata con incrementi settimanali o bisettimanali di 10 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in base alla risposta individuale. La dose massima è di 1.200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

##### *Bambini con peso corporeo ≥60 kg*

I bambini con peso corporeo pari o superiore a 60 kg devono ricevere la stessa dose degli adulti. La sicurezza e l'efficacia di eslicarbazepina acetato nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Zebinix può essere assunto con o senza cibo.

#### *Passaggio da un preparato a un altro*

Sulla base dei dati comparativi sulla biodisponibilità delle compresse e della sospensione orale, il passaggio da una formulazione all'altra è consentito.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi randomizzati e controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un rischio aumentato per l'eslicarbazepina acetato. Pertanto si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidari.

#### Disturbi del sistema nervoso

Eslicarbazepina acetato è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che possono aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

#### Altre avvertenze e precauzioni

Qualora sia necessario interrompere l'uso di Zebinix si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle crisi epilettiche.

#### Reazioni cutanee

Una eruzione cutanea si è sviluppata come reazione avversa nell'1,2% di tutta la popolazione trattata con Zebinix negli studi clinici in pazienti epilettici. Nei pazienti che assumevano Zebinix sono stati segnalati casi di orticaria e angioedema. Nel contesto di una reazione di ipersensibilità/anafilattica associata a edema laringeo, l'angioedema può essere fatale. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'eslicarbazepina acetato e avviare un trattamento alternativo.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Zebinix e prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno). Nei pazienti che manifestano tali reazioni, il trattamento con Zebinix non deve essere ripreso in alcun momento.

#### Allele HLA-B\* 1502 - nella popolazione cinese Han, thailandese e in altre popolazioni asiatiche

È stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza di HLA-B\* 1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare reazioni cutanee severe conosciute come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica di eslicarbazepina acetato è simile a quella di carbamazepina ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B\*1502 possano anche essere esposti al rischio di sviluppare una SSJ dopo il trattamento con eslicarbazepina acetato. La prevalenza del carrier di HLA-B\*1502 è circa del 10 % nelle popolazioni cinese Han e thailandese. Laddove possibile, questi soggetti devono essere valutati per la presenza di questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o principi attivi chimicamente correlati. Se i pazienti di queste origini etniche risultano positivi per l'allele HLA- B\*1502, l'uso di eslicarbazepina acetato può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. Data la prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad es. superiore al 15% nelle Filippine e in Malesia), si può prendere in considerazione il ricorso a test genetici nelle popolazioni a rischio per la presenza di HLA- B\*1502.

#### Allele HLA-A\*3101 - popolazioni di discendenza europea e giapponese

Alcuni dati suggeriscono che HLA-A\*3101 sia associato a un rischio aumentato di reazioni cutanee avverse indotte da carbamazepina tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), rash da farmaco con eosinofilia (sindrome DRESS) o pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) meno severa e rash maculopapulare nei soggetti di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A\*3101 varia ampiamente da una popolazione etnica all'altra. L'allele HLA-A\*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa del 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A\*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee indotte da carbamazepina (generalmente le meno severe) dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non si dispone di dati sufficienti a supporto di una raccomandazione dello screening per HLA-A\*3101 prima di iniziare un trattamento con carbamazepina o composti chimicamente correlati.

Nel caso in cui in pazienti di origine europea o giapponese sia nota la positività per l'allele HLA-A\*3101, l'utilizzo di carbamazepina o composti chimicamente correlati può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi.

### Iponatriemia

Nell'1,5% dei pazienti trattati con Zebinix è stata riportata iponatriemia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatriemia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi epilettiche, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatriemia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatriemia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono essi stessi indurre iponatriemia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina), si devono controllare i livelli di sodiemia sierica prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatriemia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatriemia clinicamente rilevante è necessario sospendere l'eslicarbazepina acetato.

### Intervallo PR

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

### Compromissione renale

Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con  $CL_{CR} < 30$  mL/min.

### Compromissione epatica

Dato che i dati clinici nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono limitati e mancano i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'eslicarbazepina acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa.

Zebinix sospensione orale contiene metil paraidrossibenzoato (E218), che può causare reazioni allergiche (anche ritardate), e solfiti, che raramente possono causare severe reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* l'eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4 (es. Simvastatina). Pertanto può essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con eslicarbazepina acetato. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP- glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Zebinix, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3

settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Si deve tenere conto di questo ritardo di tempo quando si utilizza Zebinix appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione della dose se somministrati con Zebinix. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza, possono verificarsi delle interazioni in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 (es. Fenitoina).

#### Interazioni con altri medicinali antiepilettici

##### *Carbamazepina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina epossido. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento della dose di eslicarbazepina acetato se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia, coordinazione anormale, e capogiro. Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

##### *Fenitoina*

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale può essere necessario aumentare la dose di eslicarbazepina acetato e ridurre quella della fenitoina.

##### *Lamotrigina*

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si può attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente minore (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento di dose. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto può essere clinicamente rilevante.

##### *Topiramato*

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

##### *Valproato e levetiracetam*

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato da studi di interazione convenzionali.

##### *Oxcarbazepina*

L'uso concomitante di eslicarbazepina acetato e oxcarbazepina non è raccomandato, perché può determinare una sovraesposizione ai metaboliti attivi.

#### Altri medicinali

##### *Contraccettivi orali*

La somministrazione di eslicarbazepina 1.200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Zebinix e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### *Simvastatina*

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento della dose di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

#### *Rosuvastatina*

In caso di somministrazione concomitante con 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno, nei soggetti sani è stata riscontrata una riduzione media dell'esposizione sistemica pari al 36 - 39%. Il meccanismo responsabile di tale riduzione non è noto, ma può essere dovuto a interferenze con l'attività del trasportatore della rosuvastatina, associate o meno a un effetto di induzione del suo metabolismo. Poiché la correlazione tra esposizione e attività farmacologica non è nota, si consiglia di monitorare la risposta alla terapia (ad es. tramite i livelli di colesterolo).

#### *Warfarin*

La somministrazione concomitante di 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione allo S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

#### *Digossina*

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1.200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non ha alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

#### *Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)*

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico, la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiovascolari e i difetti del tubo neurale. A tutte le donne in età fertile sottoposte a trattamento antiepilettico, e in particolare alle donne che pianificano una gravidanza o che sono in gravidanza, si deve fornire una consulenza medica specialistica riguardo al rischio potenziale per il nascituro, dovuto sia alle crisi epilettiche che al trattamento antiepilettico. Si deve evitare di interrompere improvvisamente la terapia con un farmaco antiepilettico (*antiepileptic drug*, AED) in quanto ciò può scatenare delle crisi epilettiche, con conseguenze gravi sia per la donna, sia per il nascituro.

Ogniquale volta sia possibile, per il trattamento dell'epilessia in gravidanza la monoterapia è da preferire, poiché la terapia con più AED può essere associata a un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli AED utilizzati in associazione.

Nei figli di donne affette da epilessia e sottoposte a trattamento antiepilettico sono stati osservati disturbi dello sviluppo neurologico. Non sono disponibili dati riguardo a questo rischio per eslicarbazepina acetato.

### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo, efficace e sicuro durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento. Le donne in età fertile devono essere consigliate in merito all'uso di altre misure contraccettive efficaci. Occorre utilizzare almeno una misura contraccettiva efficace (come un dispositivo intra-uterino) o due metodi contraccettivi complementari comprendenti un metodo di barriera. In tutti i casi, per la scelta della misura contraccettiva occorre valutare la situazione individuale, coinvolgendo la paziente nella discussione.

### Rischi associati a eslicarbazepina acetato

I dati relativi all'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani (comprendente malformazioni congenite maggiori, disturbi dello sviluppo neurologico e altri effetti tossici sulla riproduzione) non è noto. Eslicarbazepina acetato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che, dopo un'attenta valutazione di idonee opzioni terapeutiche alternative, il beneficio non sia considerato superiore al rischio.

Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Zebinix. Si devono somministrare le dosi minime efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

### *Monitoraggio e prevenzione*

I medicinali antiepilettici possono concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del nascituro. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

### *Nel neonato*

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K1 come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

### Allattamento

Non è noto se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con eslicarbazepina acetato si deve interrompere l'allattamento al seno.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di eslicarbazepina acetato sulla fertilità umana. Gli studi negli animali hanno mostrato una compromissione della fertilità dopo trattamento con eslicarbazepina acetato (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zebinix altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti possono insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (trattamento come terapia aggiuntiva e monoterapia), 2.434 pazienti con crisi epilettiche a esordio parziale sono stati trattati con eslicarbazepina acetato (1.983 pazienti adulti e 451 pazienti pediatrici) e il 51% di essi ha manifestato reazione avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

I rischi identificati per Zebinix sono principalmente effetti indesiderati dose-dipendenti, correlati alla classe farmacologica. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi controllati verso placebo in terapia aggiuntiva condotti con pazienti epilettici adulti e in uno studio con controllo attivo in monoterapia volto a confrontare eslicarbazepina acetato con carbamazepina a rilascio controllato sono stati capogiro, sonnolenza, cefalea e nausea. La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata in <3% dei soggetti di qualsiasi gruppo di trattamento.

Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a eslicarbazepina acetato osservate negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing* sono riportate nella tabella in basso.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse emergenti dal trattamento associate a Zebinix negli studi clinici e nella sorveglianza *post-marketing*

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>   | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b> | <b>Non nota</b>             |
|---|---------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |                     |               | Anemia            | Trombocitopenia, leucopenia |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |                     |               | Ipersensibilità   |                             |
| <b>Patologie endocrine</b>                    |                     |               | Ipotiroidismo     |                             |

|  |                       |  |   |   |
|--|-----------------------|--|---|---|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                       | Iponatriemia, appetito ridotto   | Squilibrio elettrolitico, disidratazione, ipocloremia   | Sindrome simile alla secrezione inappropriata di ADH, con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiro, riduzione dell'osmolalità nel siero (sangue), vomito, cefalea, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici. |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                       | Insonnia   | Disturbo psicotico, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, ansia   |   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               | Capogiro, sonnolenza. | Cefalea, alterazione dell'attenzione, tremore, atassia, disturbo dell'equilibrio | Coordinazione anormale, compromissione della memoria, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, sindrome cerebellare, convulsione, neuropatia periferica, nistagmo, disturbo dell'eloquio, disartria, sensazione di bruciore, parestesia, emicrania |   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |                       | Diplopia, visione offuscata  | Compromissione della visione, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare  |   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |                       | Vertigine  | Ipoacusia, tinnito  |   |
| <b>Patologie cardiache</b>                         |                       |  | Palpitazioni, bradicardia   |   |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |  | Ipertensione (includere crisi ipertensive), ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate di calore, sensazione di freddo alle estremità   |   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |  | Epistassi, dolore toracico   |   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  | Nausea, vomito, diarrea                        | Stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, gengivite, melena, mal di denti   | Pancreatite   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |  | Patologia epatica  |   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  | Eruzione cutanea                               | Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia della cute, prurito, dermatite allergica  | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema, orticaria |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |  | Mialgia, disturbo del metabolismo osseo, debolezza muscolare, dolore a un arto   |   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |  | Infezione delle vie urinarie   |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  | Stanchezza, alterazione dell'andatura, astenia | Malessere, brividi, edema periferico   |   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  | Peso aumentato                                 | Pressione arteriosa ridotta, peso ridotto, pressione arteriosa aumentata, sodio ematico ridotto, cloro ematico ridotto, osteocalcina aumentata, ematocrito ridotto, emoglobina ridotta, enzimi epatici aumentati |   |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b> |  |  | Tossicità da farmaco, caduta, ustione termica |  |
|--|--|--|---|--|

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie dell'occhio e del sistema nervoso*

In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, le seguenti reazioni avverse sono osservate: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), vedere paragrafo 4.5.

##### *Intervallo PR*

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia).

##### *Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica*

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, lupus eritematoso sistemico o aritmie cardiache gravi. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con eslicarbazepina acetato.

Ci sono stati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con farmaci antiepilettici strutturalmente correlati carbamazepina e oxcarbazepina. Il meccanismo attraverso il quale il metabolismo osseo è influenzato non è stato identificato.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi controllati verso placebo, condotti con pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con crisi a esordio parziale (238 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 189 con placebo), il 35,7% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 19% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni nel gruppo trattato con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (5,0%), sonnolenza (8,0%) e vomito (4,6%).

Il profilo delle reazioni avverse di eslicarbazepina acetato è in genere simile nelle varie fasce d'età. Nel gruppo di soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, le reazioni avverse più comuni osservate in più di due pazienti trattati con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (9,5%), sonnolenza (7,4%), capogiro (6,3%), convulsioni (6,3%) e nausea (3,2%); nel gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni sono state sonnolenza (7,4%), vomito (4,2%), diplopia (3,2%) e affaticamento (3,2%). La sicurezza di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non è ancora stabilita.

Il profilo di sicurezza di eslicarbazepina acetato è stato in genere simile negli adulti e nei pazienti pediatrici, tranne che per l'agitazione (comune, 1,3%) e il dolore addominale (comune, 2,1%), che erano più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Capogiro, sonnolenza, vertigine, astenia, disturbi della deambulazione, tremore, atassia, disturbi dell'equilibrio, offuscamento della vista, diarrea, eruzione cutanea e iponatremia erano meno comuni nei bambini rispetto agli adulti. La dermatite allergica (non comune, 0,8%) è stata segnalata solo nella popolazione pediatrica.

I dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, ottenuti nei periodi di estensione in aperto dello studio di fase III, erano coerenti con il noto profilo di sicurezza del prodotto e non hanno evidenziato alcuna nuova problematica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di eslicarbazepina acetato sono prevalentemente associati a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. convulsioni di qualsiasi tipo, stato epilettico) e patologie cardiache (ad es. aritmia cardiaca). Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

#### Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi prevenendo il firing neuronale ripetitivo.

#### Effetti farmacodinamici

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi epilettiche in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

#### Efficacia clinica

##### *Popolazione adulta*

L'efficacia di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in quattro studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo randomizzati in 1.703 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg (solo negli studi -301 e -302), 800 mg e 1.200 mg, una volta al giorno.

Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1.200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

Negli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione  $\geq 50\%$  (1.581 analizzati) della frequenza delle crisi è stata del 19,3% per il placebo, del 20,8% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 30,5% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 35,3% per eslicarbazepina acetato 1.200 mg al giorno.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in monoterapia è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, con controllo attivo (carbamazepina a rilascio controllato), condotto su 815 pazienti adulti randomizzati con crisi epilettiche a esordio parziale di nuova diagnosi. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 800 mg, 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Il comparatore attivo, carbamazepina a rilascio controllato, è stato somministrato a dosi di 200 mg, 400 mg e 600 mg due volte al giorno. Tutti i soggetti sono stati randomizzati al livello di dose più basso ed andavano scalati al livello di dose successivo solo in caso di crisi convulsiva. Degli 815 pazienti randomizzati, 401 pazienti sono stati trattati con eslicarbazepina acetato una volta al giorno [271 pazienti (67,6%) si sono fermati a una dose di 800 mg, 70 pazienti (17,5%) si sono fermati a una dose di 1.200 mg e 60 pazienti (15,0%) sono stati trattati con 1.600 mg]. Nell'analisi primaria di efficacia, in cui i soggetti che hanno abbandonato lo studio (*drop-out*) sono stati considerati non-responder, il 71,1% dei soggetti nel gruppo con eslicarbazepina acetato e il 75,6% dei soggetti nel gruppo con carbamazepina a rilascio controllato sono stati classificati come liberi da crisi convulsive nel periodo di valutazione di 26 settimane (differenza media di rischio -4,28%, intervallo di confidenza al 95%: [-10,30; 1,74]). L'effetto del trattamento osservato nel periodo di valutazione di 26 settimane si è mantenuto per 1 anno di trattamento nel 64,7% dei soggetti del gruppo eslicarbazepina acetato e nel 70,3% dei soggetti del gruppo carbamazepina a rilascio controllato classificati come liberi da crisi convulsive (differenza media di rischio -5,46%, intervallo di confidenza al 95%: [-11,88; 0,97]). Nell'analisi del fallimento del trattamento (rischio di crisi convulsiva) basata sull'analisi del tempo all'evento (analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox), la stima di Kaplan-Meier del rischio di crisi convulsiva al termine del periodo di valutazione era di 0,06 con carbamazepina e 0,12 con eslicarbazepina acetato, e presentava entro il termine di 1 anno un ulteriore aumento del rischio a 0,11 con carbamazepina e 0,19 con eslicarbazepina acetato (p=0,0002).

A 1 anno, la probabilità che i soggetti si ritirassero a causa di reazioni avverse o mancanza di efficacia è stata di 0,26 per eslicarbazepina acetato e 0,21 per carbamazepina a rilascio controllato.

L'efficacia di eslicarbazepina acetato in conversione alla monoterapia è stata valutata da 2 studi in doppio cieco, randomizzati, controllati, condotti su 365 pazienti adulti con crisi epilettiche a esordio parziale. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Le percentuali di soggetti liberi da crisi convulsive nell'intero periodo di 10 settimane in monoterapia sono state, rispettivamente, 7,6% (1.600 mg) e 8,3% (1.200 mg) in uno studio e 10,0% (1.600 mg) e 7,4% (1.200 mg) nell'altro studio.

#### *Popolazione anziana*

La sicurezza e l'efficacia dell'eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti anziani sono state valutate in uno studio non controllato, della durata di 26 settimane, in 72 anziani (età  $\geq 65$  anni). I dati mostrano che l'incidenza di reazioni avverse in questa popolazione (65,3%) è simile alla popolazione generale arruolata negli studi sull'epilessia in doppio cieco (66,8%). Le reazioni avverse individuali più frequenti sono state capogiro (12,5% dei soggetti), sonnolenza (9,7%), affaticamento, convulsione e iponatriemia (8,3% ciascuno), nasofaringite (6,9%) e infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%). Un totale di 50 dei 72 soggetti partecipanti allo studio ha completato il periodo di trattamento di 26 settimane, corrispondente a una percentuale di ritenzione del 69,4% (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli anziani). I dati disponibili per il regime di monoterapia nella popolazione anziana sono limitati. Soltanto pochi soggetti (N=27) di età superiore a 65 anni sono stati trattati con eslicarbazepina acetato nello studio in monoterapia.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche a esordio parziale nei bambini sono state valutate in uno studio di fase II in bambini di età compresa tra 6 e 16 anni (N=123) e in uno studio di fase III in bambini di età compresa tra 2 e 18 anni (N=304). Entrambi gli studi erano in doppio cieco e controllati verso placebo e avevano una durata di mantenimento, rispettivamente, di 8 settimane (studio 208) e 12 settimane (studio 305). Lo studio 208 comprendeva inoltre 2 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nella parte II e 2 anni nella parte III) e lo studio 305 comprendeva 4 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nelle parti II, III e IV e 2 anni nella parte V). Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 20 e 30 mg/kg/die, fino a un massimo di 1.200 mg/die. La dose target era di

30 mg/kg/die nello studio 208 e 20 mg/kg/die nello studio 305. Le dosi potevano essere modificate in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento.

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase II, la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. La riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche dal basale al periodo di mantenimento era significativamente ( $p < 0,001$ ) maggiore con eslicarbazepina acetato (-34,8%) in confronto al placebo (-13,8%). Quarantadue pazienti (50,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 10 pazienti (25,0%) del gruppo placebo e questa differenza era significativa ( $p = 0,009$ ).

Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase III, la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche con eslicarbazepina acetato (-18,1% rispetto al basale) era diversa da quella del placebo (-8,6% rispetto al basale), ma non in misura statisticamente significativa ( $p = 0,2490$ ). Quarantuno pazienti (30,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 40 pazienti (31,0%) del gruppo placebo, ma questa differenza non era significativa ( $p = 0,9017$ ). Le analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) per lo studio di fase III sono state condotte per strati di età, età superiore ai 6 anni e per dose. Nei bambini di età superiore ai 6 anni, 36 pazienti (35,0%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" in confronto a 29 pazienti (30,2%) del gruppo placebo ( $p = 0,4759$ ) e la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche era maggiore nel gruppo eslicarbazepina acetato in confronto al placebo (-24,4% in confronto a -10,5%); tuttavia, la differenza del 13,9% non era statisticamente significativa ( $p = 0,1040$ ). In un totale del 39% dei pazienti dello studio 305, la dose è stata titolata fino alla massima dose consentita (30 mg/kg/die). Di questi, escludendo i pazienti di età pari o inferiore ai 6 anni, rispettivamente 14 (48,3%) e 11 (30,6%) pazienti dei gruppi eslicarbazepina acetato e placebo erano "responders" ( $p = 0,1514$ ). Benché la robustezza di queste analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) sia limitata, i dati suggeriscono un aumento della dimensione dell'effetto dipendente dall'età e dalla dose.

Nel successivo periodo di estensione in aperto di 1 anno (parte II) dello studio di fase III (set ITT:  $N = 225$ ), la percentuale totale di "responder" è stata del 46,7% (con aumento costante dal 44,9% (settimane 1-4) al 57,5% (settimane  $> 40$ )). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 6,1 (con riduzione da 7,0 (settimane 1-4) a 4,0 (settimane  $> 40$ ), per una variazione mediana relativa rispetto al periodo al basale di -46,7%). La variazione mediana relativa è stata maggiore nel precedente gruppo placebo (-51,4%) rispetto al precedente gruppo ESL (-40,4%). La percentuale di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto al periodo al basale è stata del 14,2%.

Nei 3 successivi periodi di estensione in aperto (set ITT:  $N = 148$ ), la percentuale complessiva di "responder" è stata del 26,6% in confronto alle parti III-V al basale (cioè le ultime 4 settimane nella parte II). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 2,4 (per una variazione mediana relativa rispetto alle parti III-V al basale di -22,9%). La riduzione mediana relativa complessiva nella parte I è stata maggiore nei pazienti trattati con ESL (-25,8%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-16,4%). La percentuale complessiva di pazienti con esacerbazione (aumento  $\geq 25\%$ ) rispetto alle parti III-V al basale è stata del 25,7%.

Dei 183 pazienti che hanno completato le parti I e II dello studio, 152 sono stati arruolati nella parte III. Di questi, 65 pazienti avevano ricevuto ESL e 87 pazienti avevano ricevuto un placebo durante la parte in doppio cieco dello studio. 14 pazienti (9,2%) hanno completato il trattamento in aperto con ESL fino alla parte V. Il motivo più comune di ritiro in una qualsiasi parte dello studio è stata una richiesta dello sponsor (30 pazienti nella parte III [19,7% dei pazienti entrati nella parte III], 9 nella parte IV [9,6% dei pazienti entrati nella parte IV] e 43 nella parte V [64,2% dei pazienti entrati nella parte V]).

Tenendo in considerazione i limiti dei dati non controllati in aperto, la risposta a lungo termine a eslicarbazepina acetato si è complessivamente mantenuta nelle parti in aperto dello studio.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zebinix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento dell'epilessia con crisi epilettiche parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

### Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. *Gli studi in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

### Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario si raggiungono dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconjugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta induzione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### Eliminazione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconjugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconjugato.

### Linearità/Non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1.200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

### Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti adulti con compromissione renale da lieve a severa ha dimostrato che la clearance è dipendente dalla funzione renale. Durante il trattamento con Zebinix si raccomanda di modificare la dose nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con clearance della creatinina < 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, l'uso di eslicarbazepina acetato non è raccomandato. A questa età, l'attività intrinseca del processo di eliminazione non ha ancora raggiunto la maturazione.

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

### Compromissione epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. La compromissione epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2)

La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata in pazienti con severa compromissione epatica.

### Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

### ***Popolazione pediatrica***

Nei bambini, eslicarbazepina acetato è ampiamente convertito a eslicarbazepina, come avviene negli adulti. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ).

### Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica anche che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die.

### Bambini di età superiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

### ***Popolazione pediatrica***

Come negli adulti, eslicarbazepina acetato è convertito in grande quantità a eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La  $C_{max}$  di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). È stato dimostrato che il peso corporeo ha un effetto sul volume di distribuzione e sulla clearance. Inoltre, non è stato possibile escludere un ruolo dell'età, indipendentemente dal peso, nella clearance di eslicarbazepina acetato, in particolare nel gruppo dei pazienti più giovani (2-6 anni).

### Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die nei bambini di età superiore ai 6 anni.

### Bambini di età superiore ai 6 anni

La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi sugli animali sono state osservate reazioni avverse soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

### Studi su animali giovani

Negli studi con dosi ripetute in cani giovani, il profilo di tossicità era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Nello studio di 10 mesi sono state osservate riduzioni del contenuto minerale osseo, dell'area ossea e/o della densità minerale ossea nelle vertebre lombari e/o nel femore a dosi elevate negli animali femmine, a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica a eslicarbazepina nei bambini.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

Nei ratti femmina è stata osservata una compromissione della fertilità; anche il ridotto numero di impianti ed embrioni vivi osservato nello studio di fertilità sul topo può indicare effetti sulla fertilità delle femmine, ma le conte dei corpi lutei non sono state valutate. Eslicarbazepina acetato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto anomalie scheletriche nel topo. Negli studi di embriotossicità condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati osservati ritardi dell'ossificazione, riduzione del peso fetale e aumento di anomalie minori scheletriche e viscerali a dosi materne tossiche. Un ritardo dello sviluppo sessuale della generazione F1 è stato osservato negli studi peri/postnatali nel topo e nel ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gomma xantana (E415)  
Macrogol-100 stearato  
Metil paraidrossibenzoato (E218)  
Saccarina sodica (E954)

Aroma artificiale tutti frutti (contiene maldodestrina, glicole propilenico, aromi naturali e artificiali e gomma acacia (E414))

Aroma di mascheramento (contiene glicole propilenico, acqua e aromi naturali e artificiali)

Acqua purificata

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 2 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in vetro ambrato con chiusure a prova di bambino in HDPE, contenenti 200 mL di sospensione orale, all'interno di una scatola di cartone. Ogni scatola di cartone contiene una siringa in polipropilene da 10 mL, con tacche graduate corrispondenti a 0,2 mL, e un adattatore per flacone in copolimero a innesto rapido.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portogallo

tel.: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/514/024

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.