

## **ZEBINIX® COMPRIMÉS**

### **Composition**

#### *Principes actifs*

acétate d'eslicarbazépine

#### *Excipients*

povidone K 29/32, croscarmellose sodique (contient < 23 mg de sodium ) et stéarate de magnésium.

### **Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité**

Comprimé de 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Comprimé de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

#### *Apparence:*

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

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

### **Indications/Possibilités d'emploi**

Zebinix est indiqué:

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

### **Posologie/Mode d'emploi**

#### *Posologie usuelle*

Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être

augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir «Propriétés/Effets»)

### *Patients présentant des troubles de la fonction hépatique*

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

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

### *Patients présentant des troubles de la fonction rénale*

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

- CLCR >60 ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- CLCR 30-60 ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle. La dose doit être arrondie à l'unité de 100 mg la plus proche.
- CLCR <30 ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

### *Patients âgés*

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

### *Enfants et adolescents*

#### Enfants de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose doit être arrondie à l'unité de 100 mg la plus proche. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir «Propriétés/Effets»).

#### Enfants pesant 60 kg ou plus

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

La sécurité et l'efficacité de Zebinix chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques «Effets indésirables», «Propriétés/Effets» et «Pharmacocinétique» mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### *Mode d'administration*

Voie orale

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

### **Contre-indications**

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

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

### **Mises en garde et précautions**

#### Idées suicidaires

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

#### *Risque de survenue de blessures accidentelles*

Le traitement par Zebinix a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre et de la coordination, somnolence et fatigue) ainsi que oculaires (ex. diplopie, vision trouble). Ceux-ci pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles (voir « Effets indésirables »).

### *Autres mises en garde spéciales et précautions*

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

### *Réaction cutanée et réaction d'hypersensibilité*

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

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

Patients avec une réaction préalable de type anaphylactique avec Zebinix ou d'autres dérivés de carboxamide (par exemple, la carbamazépine, oxcarbazépine) ne doivent pas être traités avec Zebinix [voir « Contre-indications »].

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

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

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

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

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée.

Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA B\*1502 est positive, l'utilisation de Zebinix peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

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

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

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

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

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

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

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

### *Hyponatrémie*

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant

un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par Zebinix. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par Zebinix devra être interrompu.

### *Intervalle PR*

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

### *Insuffisance rénale*

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir «Posologie/mode d'emploi»). Chez les patients présentant une CLCR <30 ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Utilisation de contraceptifs oraux*

L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite en cas d'utilisation concomitante de Zebinix (voir rubrique « Interactions »).

### *Tests de fonction thyroïdienne*

Des diminutions proportionnelles à la dose des taux sériques de T3 et T4 (libre et total) ont été observées chez des patients prenant de l'acétate d'eslicarbazépine. Ces modifications n'ont pas été associées à d'autres tests de fonction thyroïdienne anormaux qui auraient suggéré une hypothyroïdie. Des tests de fonction thyroïdienne anormaux doivent être évalués cliniquement. Une évaluation régulière de l'état hormonal thyroïdien doit être envisagée pour les patients traités avec de Zebinix, en particulier pour les patients pédiatriques, en raison du risque potentiel d'hypothyroïdie subclinique ou

clinique et des effets indésirables à long terme sur le développement qui peuvent se produire par rapport aux changements non détectés de l'état d'hormone thyroïdienne.

### *Système hématologique*

De rares cas de pancytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés durant l'utilisation post-commercialisation chez des patients adultes traités par acétate d'eslicarbazépine. Des cas de leucopénie ont été rapportés dans des études cliniques menées chez des adultes et durant l'utilisation post-commercialisation.

L'arrêt de Zebinix et le remplacement par un traitement antiépileptique alternatif doit être envisagé s'il existe des signes de dépression de la moelle osseuse cliniquement significative.

### *Excipients pharmaceutiques revêtant un intérêt particulier*

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **Interactions**

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

### *Interactions pharmacocinétiques*

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation.

### *Études in vitro*

In vitro, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases.

CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 n'ont pas été inhibés in vitro par l'eslicarbazépine.

### *Données in vivo*

In vivo, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de Zebinix. In vivo, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du

traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante de Zebinix à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).

### *Effet de ZEBINIX sur d'autres médicaments*

#### *Phénytoïne*

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

#### *Lamotrigine*

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

#### *Topiramate*

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

#### *Oxcarbazépine*

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

### *Contraceptifs oraux*

L'administration de 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une méthode de contraception non hormonale fiable pendant le traitement par Zebinix et jusqu'à la fin du cycle menstruel en cours après l'arrêt de la prise de Zebinix (voir «Grossesse, allaitement»).

### *Simvastatine*

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

### *Rosuvastatine*

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

### *Warfarine*

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

### *Digoxine*

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

### *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)*

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

### *Metformine*

Une étude conduite a démontré que 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour n'ont aucun effet relevant sur l'exposition systémique à la metformine dans des sujets sains. Cette étude suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur les transporteurs OCT-2 et MATE à des concentrations cliniques, vu que la metformine est un substrat de ces transporteurs. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster les doses de metformine quand elle est administrée avec le Zebinix.

### *Effet d'autres médicaments sur ZEBINIX*

#### *Carbamazépine*

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

#### *Valproate et lévétiracétam*

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

### **Grossesse, Allaitement**

#### *Grossesse*

#### *Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général*

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques sous traitement antiépileptique était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural.

Toutes les femmes en âge de procréer et prenant un traitement antiépileptique, et en particulier les femmes envisageant une grossesse ou enceintes, devront recevoir les conseils médicaux avisés d'un spécialiste concernant le risque potentiel pour le fœtus engendré aussi bien par les crises d'épilepsie que par le traitement antiépileptique. L'arrêt brutal du traitement par médicaments antiépileptiques (MAE) devra être évité, étant donné la possibilité de crises d'épilepsie susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la femme et pour l'enfant à naître.

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

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

#### *Femmes en âge de procréer/contraception*

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

### *Risque en lieu avec Zebinix*

Il existe des données cliniques limitées concernant l'emploi de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction (données plus précises sous la rubrique « Données précliniques »). Un risque chez l'homme (y compris de malformations congénitales majeures, de troubles neurodéveloppementaux et d'autres effets toxiques sur la reproduction) est inconnu.

Zebinix ne doit pas être utilisée durant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu soit jugé supérieur au risque après considération attentive des autres options thérapeutiques adaptées alternatives adéquates .

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

### *Surveillance et prévention*

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

### *Chez le nouveau-né*

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

### *Allaitement*

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

### *Fertilité*

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

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

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

### **Effets indésirables**

#### *Résumé du profil de tolérance*

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

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

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

Les suivants effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation ont été observés.

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

### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

*Peu fréquents:* Anémie

*Fréquence indéterminée:* Thrombopénie, leucopénie

### *Affections du système immunitaire*

*Peu fréquents:* Hypersensibilité

### *Affections endocriniennes*

*Peu fréquents:* Hypothyroïdie

### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Fréquents:* Hyponatrémie, appétit diminué

*Peu fréquents:* Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie

*Fréquence indéterminée:* Syndrome de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) avec signes et symptômes de léthargie, nausée, vertiges, baisse de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissement, céphalée, état confusionnel ou autres signes et symptômes neurologiques.

### *Affections psychiatriques*

*Fréquents:* Insomnie

*Peu fréquents:* Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété

### *Affections du système nerveux*

*Très fréquents:* Sensation vertigineuse (19.3%), somnolence (12.1%)

*Fréquents:* Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre

*Peu fréquents:* Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine

### *Affections oculaires*

*Fréquents:* Diplopie, vision trouble

*Peu fréquents:* Déficience visuelle, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire

### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

*Fréquents:* Vertige

*Peu fréquents:* Hypo-acousie, acouphènes

### *Affections cardiaques*

*Peu fréquents:* Palpitations, bradycardie

### *Affections vasculaires*

*Peu fréquents:* Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffés vasomotrices, froideur des extrémités

### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

*Peu fréquents:* Épistaxis, douleur à la poitrine

### *Affections gastro-intestinales*

*Fréquents:* Nausées, vomissement, diarrhée

*Peu fréquents:* Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire

*Fréquence indéterminée:* Pancréatite

### *Affections hépatobiliaires*

*Peu fréquents:* Troubles hépatiques

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

*Fréquents:* Rash

*Peu fréquents:* Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique

*Fréquence indéterminée:* Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire

### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

*Peu fréquents:* Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités

### *Affections du rein et des voies urinaires*

*Peu fréquents:* Infection des voies urinaires

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

*Fréquents:* Fatigue, troubles de la marche, asthénie

*Peu fréquents:* Malaise, frissons, œdèmes périphériques

### *Investigations*

*Fréquents:* Augmentation de poids

*Peu fréquents:* Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hématoците diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des enzymes hépatiques

### *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*

*Peu fréquents:* Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique

### *Effets indésirables après commercialisation*

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

### *Description de certains effets indésirables*

#### *Affections oculaires et du système nerveux*

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

#### *Intervalle PR*

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR.

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

#### *Effets indésirables liés à la classe thérapeutique*

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont

en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par Zebinix n'est donc pas exclue.

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

### *Population pédiatrique*

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

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

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent, 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent, 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Dans des études contrôlées contre placebo, les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées et le rash étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. La dermatite allergique (peu fréquent, 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique. Pendant les études contrôlées contre placebo, l'hyponatrémie a été rapportée uniquement dans la population adulte, mais après la mise sur le marché, il y a aussi eu des rapports dans la population pédiatrique.

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

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Surdosage**

#### *Signes et symptômes*

Les symptômes associés aux symptômes nerveux centraux (par exemple, convulsions de tout type, état de mal épileptique, instabilité de marche et héli-parésie) sont associés à des troubles cardiaques (par exemple des arythmies cardiaques).

#### *Traitement*

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir «Pharmacocinétique»).

### **Propriétés/Effets**

#### *Code ATC*

N03AF04

#### *Mécanisme d'action*

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

#### *Pharmacodynamique*

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

### *Électrocardiologie*

L'effet de Zebinix sur la repolarisation cardiaque a été évalué dans une étude croisée de 4 périodes randomisées, en double-aveugle, contrôlée versus placebo et activement menée chez des hommes et femmes adultes sains. Les sujets ont reçu 1200 mg de Zebinix une fois par jour pendant 5 jours, 2400 mg une fois par jour pendant 5 jours, un contrôle actif, 400 mg de moxifloxacine, une dose au jour 5 et un placebo une fois par jour pendant 5 jours. Aucun effet significatif sur l'intervalle QTc n'a été détecté à la suite des deux doses de Zebinix.

### *Efficacité clinique*

#### Population adulte

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

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

traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque -5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [-11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine ( $p=0,0002$ ). À un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

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

### *Sécurité et efficacité chez les patients âgés*

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

### *Sécurité et efficacité en pédiatrie*

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans ( $N=123$ ) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans

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

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

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

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

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

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

Sur les 183 patients qui ont participé aux périodes I et II de l'étude jusqu'à leur terme, 152 patients ont été inclus dans la période III. Parmi eux, 65 patients ont reçu de l'acétate d'eslicarbazépine et 87 patients ont reçu un placebo durant la partie en double aveugle de l'étude. 14 patients (9,2 %) ont mené à terme un traitement en ouvert par acétate d'eslicarbazépine sur toute la période V.

La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude, toutes périodes confondues, était une demande du promoteur (30 patients dans la période III [19,7 % des patients qui ont été inclus dans la période III], 9 dans la période IV [9,6 % des patients qui ont été inclus dans la période IV], et 43 dans la période V [64,2 % des patients qui ont été inclus dans la période V]).

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

### **Pharmacocinétique**

#### *Absorption*

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C<sub>max</sub> de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t<sub>max</sub>). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

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

### *Distribution*

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

### *Métabolisme*

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'eslicarbazépine correspond à 91 % d'exposition systémique. L'exposition systémique aux métabolites actifs mineurs est de 5 % pour la (R)-licarbazépine et de 1 % pour l'oxcarbazépine. Les glucuronides inactifs de ces métabolites actifs correspondent à environ 3 % de l'exposition systémique.

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

### *Élimination*

L'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement.

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

### *Linéarité/non-linéarité*

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

### *Cinétique pour certains groupes de patients*

#### *Troubles de la fonction hépatique*

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

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

#### *Troubles de la fonction rénale*

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Le degré d'exposition systémique de l'eslicarbazépine suivant une dose unique de 800 mg était accru de 62 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (CrCl 50-80 ml/min), 2 fois plus élevé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (CrCl 30-49 ml/min) et 2,5 fois plus élevé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CrCl <30 ml/min) par rapport aux sujets sains (CrCl >80 ml/min). Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir «Posologie/mode d'emploi»).

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

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

#### *Patients âgés (âgé de plus de 65 ans)*

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

### *Enfants et adolescents*

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C<sub>max</sub> de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t<sub>max</sub>). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2-6 ans).

### *Enfants âgés de 6 ans et moins*

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

### *Enfants âgés de plus de 6 ans*

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

### **Sexe**

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

## **Données précliniques**

### *Pharmacologie de sécurité*

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

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

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

### *Études chez le jeune animal*

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

### *Mutagénicité*

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'acétate d'eslicarbazépine et l'eslicarbazépine n'étaient pas mutagènes dans le test d'Ames in vitro. Dans des essais in vitro sur des cellules de mammifères, l'acétate d'eslicarbazépine et l'eslicarbazépine n'étaient pas clastogènes dans les lymphocytes du sang périphérique humain, cependant, l'acétate d'eslicarbazépine était clastogène dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), avec ou sans activation métabolique. L'acétate d'eslicarbazépine était positif dans le tk test in vitro sur le lymphome de souris en absence d'activation métabolique. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas clastogène dans le test in vivo du micronoyau chez la souris et n'a pas induit de réparation de l'ADN dans le test de synthèse d'ADN non programmé sur le foie de souris.

### *Toxicité sur la reproduction*

Des troubles de la fertilité ont été observés chez le rongeur ; des baisses du nombre d'implantation et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent indiquer des effets sur la fertilité des femelles et des males. Dans des études sur la fertilité chez la souris, l'acétate d'eslicarbazépine a été administré oralement à des doses de 150, 350 et 650 mg/kg/jour. Une diminution liée à la dose du nombre d'implantations et du nombre d'embryons vivants a été observée à toutes les doses et, en l'absence de dénombrement précis des corps jaunes, pourrait avoir été le résultat d'une embryotoxicité ou de l'altération de la fertilité féminine ou masculine. Dans une étude menée chez des rats à des doses de 65, 125 et 250 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux et une diminution de la fertilité, de la performance d'accouplement et des paramètres de grossesse

(nombre de corps jaunes, d'implantations et de fœtus vivants) ont été observés à 250 mg/kg/jour, une dose toxique pour la mère. Les testicules ont également été affectés dans des études menées sur des animaux. Chez le chien, une diminution du poids absolu, mais non relatif, des testicules a été observé chez les animaux exposés à des doses élevées dans l'étude sur 12 mois ; il n'y avait pas de corrélation histologique et on peut conclure que cela n'a pas de signification toxicologique. Un effet sur les testicules (dégénération de l'épithélium germinatif et aspermie de l'épididyme) a été observé durant l'étude de cancérogénèse. Ces changements peuvent être associés à une altération de l'état hormonal, puisque les changements dans les taux circulants d'hormones sexuelles sont couramment observés dans des études toxicologiques où le foie est l'organe cible. Dans des études orales menées chez des souris, rattes et lapines gravides, l'acétate d'eslicarbazépine a montré une toxicité développementale à des doses cliniquement pertinentes, y compris une incidence accrue de malformations (souris), des variations squelettiques (lapin et rat), une embryolétalité (rat) et un retard de croissance du fœtus (toutes les espèces). Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

### Remarques particulières

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

#### *Remarques particulières concernant le stockage*

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver hors de portée des enfants.

### Numéro d'autorisation

67375 (Swissmedic)

### Présentation

Zebinix 200 mg : Plaquettes en PVC/Aluminium dans des boîtes de 20 ou 60 comprimés (sécables).

Zebinix 800 mg : Plaquettes en PVC/Aluminium dans des boîtes de 20, 30 ou 90 comprimés (sécables).

Toutes les présentations ne sont pas disponibles.

### Titulaire de l'autorisation

Bial SA, Nyon

**Fabricant**

BIAL – Portela & C<sup>a</sup>, S.A., 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal.

**Mise à jour de l'information**

Janvier 2023