

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zebinix 800 mg comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

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

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1**

Zebinix est indiqué:

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### *Adultes*

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

##### *Populations particulières*

###### *Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)*

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

###### *Insuffisance rénale*

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

- CL<sub>CR</sub> >60 ml/min : aucun ajustement posologique requis.

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

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

#### *Population pédiatrique*

##### *Enfants de plus de 6 ans*

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

##### *Enfants pesant 60 kg ou plus*

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

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

#### Mode d'administration

Voie orale.

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

#### *Changement de formulations*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Idées suicidaires

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

contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

### Troubles du système nerveux

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

### Autres mises en garde spéciales et précautions

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

### Réaction cutanée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Hyponatrémie

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

## Intervalle PR

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

## Insuffisance rénale

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

## Insuffisance hépatique

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

d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

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

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

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

##### Interactions avec d'autres antiépileptiques

###### *Carbamazépine*

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

###### *Phénytoïne*

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

###### *Lamotrigine*

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

### *Topiramate*

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

### *Valproate et lévétiracétam*

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

### *Oxcarbazépine*

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

### Autres médicaments

#### *Contraceptifs oraux*

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

#### *Simvastatine*

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

#### *Rosuvastatine*

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

#### *Warfarine*

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

#### *Digoxine*

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

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

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées 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. Un traitement à base de plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à une monothérapie. Il est par conséquent important de favoriser la monothérapie autant que possible. Les femmes en âge de procréer ou envisageant une grossesse devront recevoir les conseils avisés d'un spécialiste. La nécessité d'un traitement antiépileptique devra être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. L'arrêt brutal du traitement par antiépileptiques devra être évité, étant donné la possibilité de récidives de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères à la fois pour la mère et pour l'enfant.

### Femmes en âge de procréer/contraception

Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fécondité »). En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

### *Surveillance et prévention*

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

### *Chez le nouveau-né*

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

### Allaitement

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

## Fertilité

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

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie

<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité	
<b>Affections endocrinien</b> nes			Hypothyroïdie	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Hyponatrémie, appétit diminué	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie	
<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnie	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété	
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensation vertigineuse, somnolence	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine	
<b>Affections oculaires</b>		Diplopie, vision trouble	Déficience visuelle, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertige	Hypo-acousie, acouphènes	
<b>Affections cardiaques</b>			Palpitations, bradycardie	
<b>Affections vasculaires</b>			Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Épistaxis, douleur à la poitrine	

<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées, vomissement, diarrhée	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire	Pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Troubles hépatiques	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-œdème, urticaire
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Infection des voies urinaires	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, troubles de la marche, asthénie	Malaise, frissons, œdèmes périphériques	
<b>Investigations</b>		Poids augmenté	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hématocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des transaminases	
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique	

Description des effets indésirables sélectionnés

*Affections oculaires et du système nerveux*

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

#### *Intervalle PR*

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

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

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

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

## Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Effet pharmacodynamique

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

#### Efficacité clinique

##### *Population adulte*

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

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate

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

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

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

#### *Sujets âgés*

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de  $\geq 65$  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 section 4.2 pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets ( $N=27$ ) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

#### *Population pédiatrique*

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

l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

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

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

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

### Elimination

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

### Linéarité/non-linéarité

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

### Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

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

### Insuffisance rénale

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

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

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

### Insuffisance hépatique

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

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

### Sexe

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

### ***Population pédiatrique***

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

### Enfants âgés de 6 ans et moins

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

## Enfants âgés de plus de 6 ans

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

#### Études chez le jeune animal

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Povidone K 29/32

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

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

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

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

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

Date de première autorisation : 21 avril 2009

Date de dernier renouvellement : 22 janvier 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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