

Anno 3

Numero 5

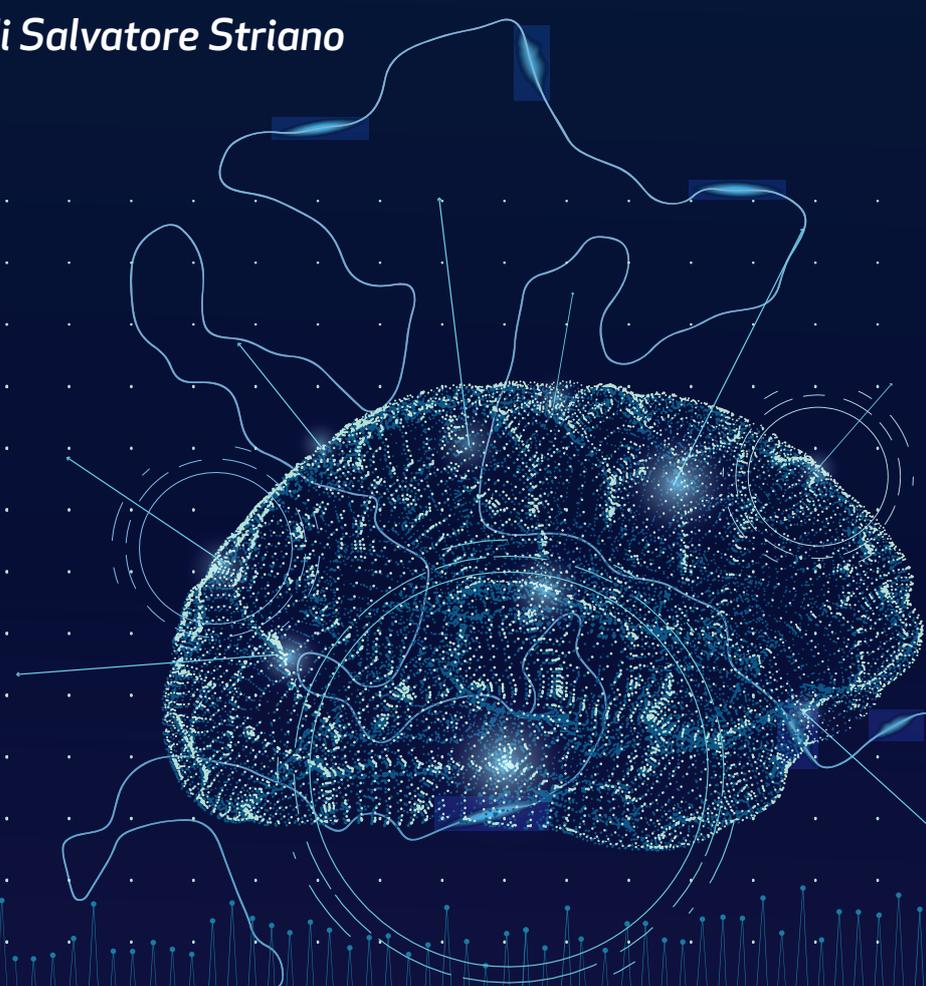
Novembre 2019

The best evidence

L'ESPERIENZA CLINICA BASATA SULLE PROVE DI EFFICACIA

**Dagli studi registrativi alla *real world evidence*:
10 anni di eslicarbazepina acetato nella gestione
dei pazienti con epilessia ad esordio focale**

A cura di Salvatore Striano



PINCH

Anno 3

Numero 5

Novembre 2019

The best evidence

L'ESPERIENZA CLINICA BASATA SULLE PROVE DI EFFICACIA

PINCH

Anno 3 | N. 5 | Novembre 2019

Direttore responsabile | Walter Martiny
Redazione e progetto grafico | A cura di PINCH s.r.l.

PINCH

PINCH s.r.l.
Via Tofane 37/B
10141 – TORINO
www.pinchsrl.com

+39 011 194 780 00
info@pinchsrl.com

© 2019 PINCH s.r.l.

The best evidence. L'esperienza clinica basata sulle prove di efficacia

Testata registrata al Tribunale di Torino n. 19 del 27 marzo 2017

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di PINCH s.r.l. PINCH è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di PINCH: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, PINCH s.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di PINCH s.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo non condizionante di BIAL Italia s.r.l.

Dagli studi registrativi alla *real world* evidence: 10 anni di eslicarbazepina acetato nella gestione dei pazienti con epilessia ad esordio focale

AUTORE

Salvatore Striano

Professore associato di Neurologia, Università Federico II, Napoli

già Direttore del Centro per l'Epilessia, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

SOMMARIO

Carbossamidi: una storia che parte da lontano	4
Eslicarbazepina acetato	4
Studi clinici registrativi (<i>randomized clinical trials</i> , RCTs)	6
Studi <i>real-life</i>	8
Monoterapia	9
Conversione politerapia-monoterapia (<i>back to monotherapy</i>)	9
Monoterapia alternativa	9
Conversione carbamazepina o oxcarbazepina a eslicarbazepina	10
Meccanismo d'azione	10
Epilessia nell'anziano	10
La scelta del farmaco. Il ruolo di eslicarbazepina nel trattamento dell'epilessia	11
Conclusioni	13
Bibliografia	13

Dagli studi registrativi alla *real world evidence*: 10 anni di eslicarbazepina acetato nella gestione dei pazienti con epilessia ad esordio focale

Carboxamidi: una storia che parte da lontano

La storia delle dibenzazepine-carboxamidi inizia da lontano. Nel 1899, Thiele e Holzinger descrissero l'iminodibenzile e il suo profilo di efficacia come anestetico locale e anti-istaminico; inoltre questa molecola mostrava un debole effetto antiepilettico. Quest'ultimo effetto fu grandemente rinforzato dall'aggiunta – in posizione 5 – di un gruppo carbamilico e combinato con iminostilbene, a formare un composto tricyclico iminodibenzile. Nel 1953, viene così sintetizzata da Walter Schindler nei laboratori Geigy la carbamazepina (10,11-diidro-5H-dibenzo[b,f]azepine) (CBZ). Nei modelli animali questa molecola mostra una grande efficacia nel modello MES (*maximal electroshock-induced seizures*), contrapposta ad un effetto minimo sul modello pentilentetrazolo, lasciando così prevedere la sua inefficacia sulle crisi di assenza. Il meccanismo di azione (*mechanism of action*, MoA) della CBZ si esplica sulla conduttanza dei canali del sodio dei neuroni riducendo il *firing* ripetitivo ad alta frequenza dei potenziali d'azione^{1,2}. A partire dai tardi anni '50 del secolo scorso, la CBZ si afferma come antiepilettico maggiore, mostrandosi inoltre anche efficace nella nevralgia del trigemino ed in altre sindromi dolorose e nel trattamento a breve e a lungo termine del disturbo bipolare^{3,5}. In epilettologia la CBZ si è gradatamente affermata come farmaco antiepilettico (*anti-epileptic drug*, AED) di riferimento, di prima linea o in add-on, nelle epilessie focali e secondariamente generalizzate. Molto efficace anche nelle crisi tonico-cloniche generalizzate, può causare un aggravamento paradossale nelle epilessie generalizzate idiopatiche (o genetiche) ed in alcune sindromi epilettiche come la sindrome di Dravet e di Angelmann.

Uno dei problemi connessi all'utilizzo della CBZ deriva dalla sua farmacocinetica. Nell'uomo il farmaco è completamente metabolizzato nel fegato attraverso una biotrasformazione consistente in epossidazione, idrossilazione, glucuronidazione e sulfurazione (**Fig. 1**). Il principale metabolita è la CBZ-eossido (CBZ-E), metabolita biologicamente attivo ritenuto responsabile di molti degli effetti avversi riscontrati di seguito al suo utilizzo. Il

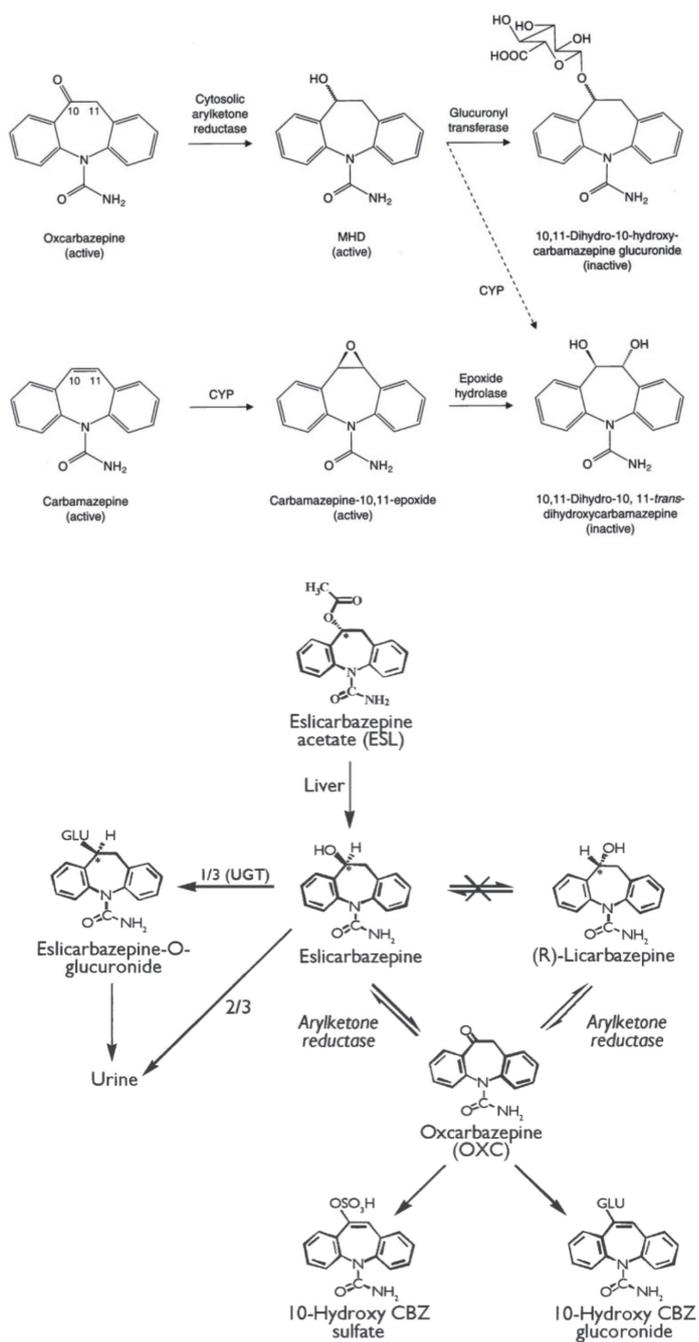
processo di epossidazione passa attraverso il citocromo P450 (CYP3A4) di cui la CBZ è un potente induttore del metabolismo di molti altri farmaci compresi altri antiepilettici (eteroinduzione) e di se stesso (autoinduzione). Sia la CBZ che la CBZ-E passano facilmente nel sistema nervoso centrale e la loro concentrazione nel liquor riflette la frazione libera (non legata alle proteine plasmatiche) del farmaco; analoghe concentrazioni si riscontrano nelle lacrime e nella saliva⁶.

Le problematiche correlate alle caratteristiche farmacocinetiche della CBZ sono state in parte superate con l'introduzione in terapia della oxcarbazepina (OXC), sintetizzata fin dal 1966 ma introdotta in terapia solo negli anni '90 del secolo scorso^{7,8}. Questa molecola viene immediatamente trasformata da una reductasi arilchetonica citosolica epatica nel suo monoidrossiderivato (MHD), vero responsabile dell'effetto farmacologico, saltando così il passaggio dell'eossidazione con la conseguente formazione di CBZ-E e l'intervento degli isoenzimi CYP450, viene evitato il problema dell'autoinduzione e vengono molto limitate le interazioni farmacocinetiche con altri farmaci. L'MHD viene quindi glucuronidato ed eliminato soprattutto per via renale (**Fig. 1**). La riduzione metabolica del gruppo 10-keto di OXC comporta la formazione di una coppia di S-(80%) e R-(20%) enantiomeri, eslicarbazepina e (R)-licarbazepina, di equivalente potenza anticonvulsiva ma di differenti proprietà farmacocinetiche. La ricerca di molecole con metabolismo più favorevole, con migliore tollerabilità e di maggiore efficacia ha portato all'introduzione in commercio dell'eslicarbazepina acetato, *prodrug* dell'eslicarbazepina (ESL) (**Fig. 2**). E così la storia delle carboxamidi continua.

Eslicarbazepina acetato

Eslicarbazepina acetato (**Fig. 2**) rappresenta la terza generazione della famiglia delle dibenzazepine-carboxamidi. Anche questa molecola agisce come bloccante dei canali del sodio a voltaggio dipendente (VGCCs), peraltro con importanti differenze rispetto a CBZ e OXC

FIGURA 1. Vie metaboliche di CBZ, OXC e ESL



CBZ (2ª riga) viene metabolizzata estensivamente nel fegato mediante un processo di epossidazione in CBZ-E, composto farmacologicamente attivo. CBZ-E tende ad accumularsi e può essere responsabile della maggior parte degli effetti avversi del farmaco. Il processo di epossidazione richiede il citocromo P450 microsomiale (CYP), che è inducibile e quindi responsabile dei fenomeni di auto- ed etero-induzione e delle numerose interazioni farmacologiche della CBZ. Approssimativamente il 75-85% di CBZ è legato alle proteine plasmatiche; la frazione libera oscilla tra il 20 e il 24% e le concentrazioni nel liquor (CSF) tra il 17 e il 31% della concentrazione plasmatica totale; la concentrazione di CBZ-E nel CSF oscilla tra il 45-55% del corrispondente livello plasmatico.

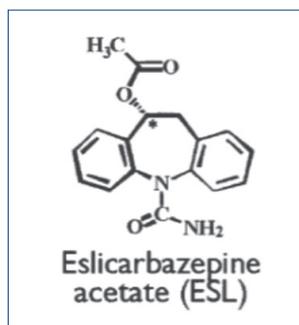
OXC (in alto) viene ridotta pressoché immediatamente da un arilchetone-reduttasi citosolica epatica nel suo mono-idrossiderivato (MHD), responsabile dell'attività farmacologica. MHD è formato da una coppia di enantiomeri in rapporto dell'80% (S) e del 20% (R) rispettivamente, ambedue egualmente attivi. La maggior parte di MHD viene glucuronidata ed eliminata con le urine. Solo una piccola quota di MHD (4-7%) viene metabolizzata in un prodotto inattivo attraverso un processo che richiede l'intervento di CYP, spiegando il modesto effetto di induzione enzimatica e le limitate interazioni farmacocinetiche di OXC rispetto a CBZ.

ESL acetato (in basso) dopo somministrazione orale subisce una rapida idrolisi metabolica, soprattutto epatica ed in minor misura intestinale, in eslicarbazepina (anche conosciuta come (S)-licarbazepina). Solo una quota minima di ESL viene metabolizzata in OXC e quindi in (R)-licarbazepina. Circa il 30% di ESL è legata alle proteine plasmatiche; la sua emivita è di circa 20-24 h. Le fluttuazioni di concentrazione di ESL nel CSF sono minori di quelle plasmatiche con una più lunga emivita, in media superiore alle 24 ore. ESL viene escreta con le urine, in parte libera ed in parte (1/3) glucuronidata.

(v. infra, meccanismo di azione). Eslicarbazepina acetato viene rapidamente assorbita dal tratto gastro-enterico indipendentemente dall'assunzione di cibo o meno, con una biodisponibilità molto elevata (circa il 94%) e rapidamente trasformata in eslicarbazepina (ESL) per idrolisi epatica, comportandosi quindi come un *prodrug*. Il suo legame alle proteine plasmatiche è basso, il picco

plasmatico è raggiunto in 2-3 ore, lo *steady state* plasmatico per somministrazioni ripetute è raggiunto dopo 4-5 giorni in relazione ad una emivita di 20-24 ore. Passa rapidamente nel liquor ove si mantiene in concentrazioni stabili più a lungo che nel plasma⁹. Queste sue caratteristiche motivano l'assunzione *once-daily*, quella più utile nel bilanciare efficacia e tollerabilità. Una piccola quota

FIGURA 2. Eslicarbazepina acetato: IDENTITY CARD.



Eslicarbazepina acetato (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide

Indicazioni terapeutiche

- Monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria negli adulti con epilessia di nuova diagnosi
- Terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria
- Somministrazione *once-daily*

Meccanismo d'azione

Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (VGSCs), in particolare attraverso l'inattivazione lenta, interagendo con il sito 2 dello stato inattivato del canale, limitando il *firing* neuronale ripetitivo sostenuto.

Farmacocinetica

Biodisponibilità dopo somministrazione orale elevata, non influenzata dal cibo. Dopo somministrazione orale eslicarbazepina acetato viene rapidamente assorbita e rapidamente ed estensivamente convertita in eslicarbazepina (ESL), responsabile dell'azione farmacologica. La frazione di ESL legata alle proteine plasmatiche è relativamente bassa (circa il 30%). La vita media plasmatica con somministrazioni multiple è di 20-24 ore; lo *steady-state* delle concentrazioni plasmatiche è raggiunto in 4-5 giorni. La vita media è superiore (> 24 h) e le fluttuazioni della concentrazione sono minori nel liquor. ESL viene eliminata essenzialmente per via urinaria, libera (2/3) o glucuronidata (1/3).

Interazioni farmacologiche

- A. Con altri AEDs.** La maggior parte degli altri AEDs non è significativamente influenzata né influenza ESL. Gli induttori enzimatici (PHT, PB, CBZ) aumentano la clearance di ESL; ESL aumenta la concentrazione plasmatica di PHT del 30-35%.
- B. Con altri farmaci.** ESL diminuisce l'esposizione a levonorgestrel ed etinilestradiolo, al warfarin, alla simvastatina e alla rosuvastatina.

Eventi avversi

Capogiri, sonnolenza, cefalea, nausea, diplopia, fatica, principalmente dose-correlati. Possibili iponatremia e rash cutaneo.

di metaboliti include l'isomero destrogiro R-licarbazepina e OXC con la sua conseguente via metabolica (**Fig. 1**). L'ESL viene eliminata principalmente per via renale, in parte immodificata, in parte glucuronidata. La farmacocinetica è lineare, proporzionale nel range di dosi 400-1.200 mg, non influenzata da età, sesso e assunzione di cibo.

L'ESL è un debole induttore di CYP3A4 e UDP-glucuronil transferasi e proprietà inibitorie rispetto a CYP2C19 (per una conoscenza dettagliata della farmacocinetica e delle interazioni farmacologiche si rimanda a Bialer M e Soares-da-Silva P, et al. e Galiana GL, et al.)^{10,11}.

Studi clinici registrativi (*randomized clinical trials, RCTs*)

Sulla base di studi preclinici e dei promettenti risultati di uno studio "proof-of-concept" di fase II¹² sono stati pianificati tre studi-pilota multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, contro placebo: studio BIA 2093-301¹³,

BIA 2093-302¹⁴ e BIA 2093-303¹⁵. Dallo studio di Elger et al.¹² era emersa una superiorità di ESL *once-daily* rispetto alla somministrazione *bis in die* oltre che al placebo; pertanto tutti gli ulteriori studi registrativi (RCTs) hanno adottato il regime *once-daily*. Il disegno sperimentale è analogo per i tre studi, i cui risultati sono pertanto confluiti in una analisi integrata¹⁶. In tutti gli studi la popolazione è costituita da pazienti con crisi parziali semplici o complesse, con o senza generalizzazione secondaria, insorte almeno un anno prima dello screening, in terapia con 1/2 (1-3 nello studio 302) farmaci antiepilettici (AEDs) in dose stabile, con almeno quattro crisi nelle 8 settimane del periodo baseline. Dopo un periodo di *titration* di 2 settimane, il prodotto è stato somministrato alla dose di mantenimento *once-daily* per 12 settimane (*maintenance period*). Le uniche differenze tra gli studi concernevano il numero delle dosi testate e le modalità di *titration* e di *tapering-off*; in particolare, negli studi 301 e 302 erano valutati tre gruppi (+ placebo) alle dosi rispettivamente di 400, 800 o 1.200 mg, mentre nello studio 303 solo due

TABELLA 1. Analogie e differenze tra i RCTs.

Studio 301 e 302 4 gruppi: ESL 1.200, 800 e 400 mg o placebo Studio 303 e 304 3 gruppi: ESL 1.200 o 800 mg o placebo
Baseline 8 settimane per tutti i gruppi
Titration: 2 settimane
Studio 301 e 304: incrementi settimanali di 400 mg Studio 302: no titration per i bracci a 400 e 800 mg; inizio con 800 mg nel braccio a 1.200 mg Studio 303: inizio con metà della dose di mantenimento
Tapering-off: 4 settimane
Studio 301 e 304: 400 mg alla settimana fino a 0 (placebo) Studio 302: no tapering-off Studio 303: primo step metà della dose di mantenimento; second step 0 (placebo)
Età di 18 anni o più negli studi 301, 302 e 303 , di 16 anni o più nello studio 304
Tutti gli studi Valutazione dell'efficacia Frequenza delle crisi durante le 12 settimane della fase di mantenimento (variabile di efficacia primaria) Riduzione relativa della frequenza delle crisi Responder rate (riduzione uguale o superiore al 50% della frequenza delle crisi)

gruppi (+ placebo) a 800 e 1.200 mg. Le differenze tra gli studi sono riportate in **Tabella 1**. Dai *pooled data* di questi tre studi (1.049 pazienti) emerge che la frequenza delle crisi è ridotta significativamente con ESL 800 e 1.200 mg ($p < 0,0001$) comparato con il placebo, con una riduzione rispettivamente del 35% e del 39% (placebo 15%) e il responder rate (riduzione delle crisi di almeno il 50%) del 36 e del 44% (placebo 22%)¹⁵.

Successivamente è stato condotto un quarto studio (BIA-2093-304) che ha incluso anche pazienti degli Stati Uniti e del Canada, non compresi nei precedenti RCTs. Anche in questo studio sono state valutate le sole dosi di 800 e 1.200 mg (+ placebo)¹⁷, pertanto è stata effettuata un'ulteriore analisi integrata dei *pooled data* dei quattro studi¹⁸, permettendo una dettagliata analisi di efficacia e sicurezza in altri sottogruppi etnici. In tutto sono stati considerati i dati su 1.703 pazienti provenienti dai quattro studi e si è notato che la frequenza delle crisi era significativamente ridotta con ESL 800 ($p < 0,0001$) e 1.200 mg ($p < 0,0001$) in confronto a placebo. La riduzione mediana relativa della frequenza delle crisi era del 33,4% con ESL 800 e del 37,8% con 1.200 mg (placebo 17,6%). ESL risultava più efficace del placebo indipendentemente da sesso, provenienza geografica, durata dell'epilessia, età alla diagnosi, tipo di crisi, numero e tipo di AEDs concomitanti. Come nell'analisi di Gil-Nagel, et al.¹⁶, l'incidenza degli eventi avversi (*adverse events*, AEs) era dose-di-

pendente; gli AEs più comunemente riportati sono vertigini, capogiri, diplopia, blurred vision, atassia, alterata coordinazione, cefalea, senso di fatica, sonnolenza, nausea e vomito; sono meno frequenti nei pazienti che iniziano con 400 mg con incrementi successivi a 800 e 1.200 mg che in quelli che iniziano con 600 oppure 800 mg. Il trattamento con 400 mg, seguito da aumenti a 800 o 1.200 mg sembra quindi quello più utile a bilanciare efficacia e tollerabilità. L'incidenza di AEs era maggiore nei pazienti in trattamento concomitante con CBZ. Iponatriemia clinicamente significativa < 125 mM, dato particolarmente sotto osservazione nei pazienti in trattamento con carboxamidi, è stata rilevata nello 0,5-2% dei casi in relazione alla dose, e solo in un caso ha comportato l'interruzione del trattamento. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ESL sono state analizzate rispettivamente da Halász, et al.¹⁹ e da Hufnagel, et al.²⁰ in una estensione degli studi 301 e 302. Queste analisi hanno anche valutato l'impatto sulla qualità di vita (*quality of life*, QoL) mediante QOLIE-31 e sulla comorbidità depressiva con la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*. Gli studi di estensione dei RCTs hanno complessivamente confermato l'efficacia di ESL *once-daily* in add-on nel ridurre la frequenza delle crisi e il profilo di sicurezza e di tollerabilità nel lungo periodo. È stato anche registrato un significativo miglioramento della QoL e dei sintomi depressivi ove presenti; non sono stati rilevati segni indicativi di un maggior rischio suici-

dario. Lo studio di Gama, et al.²¹ ha valutato la sicurezza a lungo termine, dopo 6 anni di sorveglianza post-marketing, con l'analisi *pooled* dei 4 RCTs e in popolazioni speciali. Lo studio dimostra che il farmaco mantiene un profilo di safety simile a quello osservato negli studi pilota; l'iponatriemia rappresenta l'evento avverso più frequentemente segnalato (10,2%). L'incidenza di iponatriemia è stata valutata recentemente anche da Wechsler, et al.²²; alcuni sintomi potenzialmente correlati (quali mal di testa, sonnolenza, nausea, vomito) sono più frequenti con un livello di sodiemia uguale o inferiore a 125 mEq/L che si realizza in circa il 3% dei pazienti, generalmente con dosi superiori a 1.200 mg/die.

Ulteriori analisi *post-hoc* di particolari sottogruppi sono state effettuate in popolazioni speciali, in particolare nell'anziano (v. infra) e per associazioni farmacologiche, in particolare con altri sodio-bloccanti. È stata segnalata una possibile interazione farmacodinamica per AEs, più marcata per ESL+CBZ e di minor entità per ESL+LTG²³. Una analisi integrata *post-hoc* degli studi registrativi 301, 302 e 304 ha anche valutato gli eventuali AEs psichiatrici e cognitivi. Questi, riportati come non frequenti, hanno comportato l'interruzione del trattamento solo nell'1,4% dei pazienti²⁴.

Uno studio multicentrico recente di fase II, randomizzato a gruppi paralleli contro placebo ha escluso effetti cognitivi e comportamentali negativi di ESL nella popolazione pediatrica tra i 6 e i 16 anni²⁵, confermando anche il dato di efficacia e tollerabilità in questa popolazione²⁶.

Studi real life

Sebbene gli RCTs siano essenziali per lo sviluppo e l'approvazione di nuovi farmaci, essi non riflettono necessariamente le complesse e molteplici realtà della pratica clinica. Gli RCTs sono effettuati su popolazioni relativamente omogenee di pazienti, vengono condotti con dosi rigorosamente fisse e con precise modalità di titolazione ed il periodo di osservazione è relativamente breve; mentre i pazienti nella pratica clinica (*real life* o *real world*) hanno caratteristiche diverse che spesso richiedono un approccio "personalizzato". La valutazione dell'efficacia, della tollerabilità e della sicurezza anche nel lungo termine (che confluiscono nel concetto di "effectiveness" di un farmaco) deve essere pertanto supportata da studi *real world* che valutano dati provenienti dalla pratica clinica quotidiana.

Fin dal 2010 sono stati effettuati numerosi studi post-marketing in aperto, sia retrospettivi che prospettici in setting di pratica clinica. Lo studio EPOS (*Eslicar-*

bazepine acetate in Partial-Onset Seizures) condotto in 88 centri europei²⁷ ha indagato gli effetti di ESL in add-on a un solo farmaco in 219 pazienti non controllati dalla precedente monoterapia. A 6 mesi i *responder* erano 81,1%, i *seizure-free* 39,2% e la permanenza in terapia (*retention rate*) 82,2%. Nel complesso questo studio in add-on ad una monoterapia ha mostrato che ESL è associata ad un buon controllo delle crisi, ad una favorevole *retention rate*, ad una buona tollerabilità e ad un favorevole effetto sulla qualità di vita anche nell'anziano e in pazienti precedentemente non responsivi alla CBZ. Nello studio retrospettivo ESLIBASE su 312 pazienti il 72,4% dei pazienti restava in trattamento con ESL a 1 anno, con una percentuale di *responders* del 52,5% e con il 25% di *seizure-free*. Un tasso di *responders* più alto (66,7%) si riscontrava in pazienti che assumevano un AED con un MoA differente, non di tipo sodio-bloccante. Il profilo di tollerabilità migliorava in più della metà dei casi che erano passati da CBZ o OXC a ESL a causa degli effetti avversi²⁸. Risultati simili sono riportati nello studio di Correia, et al.²⁹. Lo studio EURO-ESLI fornisce un'analisi dei dati provenienti da studi, sia prospettici che retrospettivi, derivanti dalla pratica clinica in Europa riguardo il trattamento con ESL in add-on di pazienti con epilessia focale con o senza generalizzazione secondaria⁴³. Nella review sono confluiti i dati di 14 studi europei, con 2.079 pazienti (di cui 2.058 inclusi nell'analisi) esposti al trattamento con ESL. Dopo 12 mesi la *retention rate* era del 73,4%, la percentuale di *responders* del 75,6% e la percentuale *seizure-free* del 41,3%. Gli eventi avversi venivano riportati nel 34% dei casi e portavano all'interruzione della terapia nel 13,6%. L'iponatriemia veniva riportata nel 3,5% dei pazienti, e conduceva all'interruzione di ESL nell'1%. L'analisi di sottogruppi evidenziava una maggiore efficacia in pazienti anziani (> 60 anni), in quelli che non assumevano un altro sodio-bloccante nella terapia concomitante e nei pazienti che ricevevano meno di due farmaci concomitanti al baseline. Altri studi hanno ribadito l'efficacia e la sicurezza di ESL nello scenario *real life* con un eccellente impatto sul profilo comportamentale, sulla QoL ed in particolare sulla sonnolenza diurna e sulla depressione (studio ROME)³¹. Numerose review hanno progressivamente aggiornato le conoscenze sulla sicurezza, tollerabilità ed efficacia di ESL e sulle modalità di assunzione, integrando i dati derivanti dai RCTs e dagli studi di estensione con quelli *real life*³²⁻³⁵ e arricchendo con le nuove esperienze le possibilità dell'uso clinico di ESL anche in popolazioni particolari, come nell'anziano (v. infra), o in pazienti con problematiche specifiche (insufficienza renale o epatica, donne in età fertile, etc.). In relazione all'escrezione urinaria di ESL è raccomandata

una riduzione della dose se la clearance della creatinina è < 60 ml/min e non ne viene consigliato l'uso con una clearance < 30 ml/min. In pazienti con compromissione epatica severa non è raccomandato l'uso di ESL in quanto la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata, mentre nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. Le informazioni circa il suo utilizzo in gravidanza sono ancora insufficienti, sebbene finora non siano stati identificati particolari problemi di sicurezza³⁶.

Monoterapia

La monoterapia rappresenta concordemente il *gold standard* del trattamento farmacologico dell'epilessia. L'uso di un singolo farmaco facilita la valutazione dell'efficacia e degli effetti avversi, riduce la tossicità, elimina il rischio di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, migliora la compliance del paziente, minimizza i costi e permette il controllo delle crisi nella maggior parte dei pazienti *responder*. Nei pazienti di nuova diagnosi una prima monoterapia con un farmaco idoneo e a dosi adeguate rende il paziente *seizure-free* in circa il 50% dei casi³⁷. Oltre che nei pazienti di nuova diagnosi, la monoterapia è particolarmente auspicabile per certe tipologie di pazienti, come nella donna e nell'anziano, o in caso di comorbidità e di co-terapie. La possibilità di uso di ESL in monoterapia è stata già indicata dalla possibile conversione da una politerapia alla monoterapia (v. infra). Trinka, et al. hanno confrontato ESL 800-1.600 mg *once-daily* in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi in uno studio randomizzato *double-blind* di fase III di non inferiorità contro CBZ *controlled-release* (CBZ-CR) 200-600 mg bis in die (*bid*)³⁸. Lo studio, condotto con dosi flessibili per quanto possibile riproducenti quelle della pratica clinica, ha dimostrato la non inferiorità di ESL rispetto a CBZ-CR, ribadendo che generalmente ESL è sicuro e ben tollerato. Il tasso di pazienti *seizure-free* per almeno 6 mesi è stato molto elevato per entrambi i gruppi (oltre il 70%). I risultati dello studio suggeriscono che ESL può essere un'utile opzione come prima scelta per pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi, con il vantaggio dell'assunzione *once-daily*.

Conversione politerapia-monoterapia (back to monotherapy)

La possibilità di passaggio da un regime di politerapia alla monoterapia con ESL in pazienti con epilessia farma-

co-resistente è stata investigata in due trial (studio 093-045 e studio 093-046)^{39,40} randomizzati in doppio cieco *withdrawal to monotherapy* con "controllo storico" come comparatore (disegno di studio riconosciuto come valido "placebo etico" per i trial in monoterapia)⁴¹. La maggior parte dei pazienti (> 75%) ha completato la conversione alla monoterapia a 1.200 e 1.600 mg *once-daily*, evidenziando come essa sia stata efficace e ben tollerata senza rilevati problemi di sicurezza rispetto ai precedenti studi. I risultati non dimostrano differenze significative tra i gruppi 1.200 e 1.600 mg, non potendo peraltro escludere la possibilità che alcuni pazienti possano beneficiare di dosi più alte di quelle normalmente consigliate. Gli eventi avversi sono stati più frequenti nel gruppo a 1.600 mg e durante il periodo di conversione. L'alto tasso di pazienti che ha completato la conversione ha dimostrato che ESL è efficace e ben tollerato in monoterapia^{39,40}. Un ampio studio osservazionale a lungo termine recente (studio MONOZEB, 435 pazienti)⁴² ha confermato l'efficacia di ESL in monoterapia (*first-line* o conversione) con una *retention-rate* a 2 anni di oltre l'80% e con più della metà dei pazienti *seizure-free* durante l'intero follow-up e una buona tollerabilità; vertigini, iponatriemia e sonnolenza sono stati gli effetti avversi più segnalati.

Monoterapia alternativa

Nei pazienti di nuova diagnosi, in caso di fallimento del primo farmaco, non vi è un generale consenso al passaggio ad una seconda monoterapia o, piuttosto, ad una politerapia. La strategia di una monoterapia alternativa è suggerita chiaramente nello studio di Kwan e Brodie³⁷, i quali riportano come in un'epilessia di nuova diagnosi circa il 50% dei pazienti diventa *seizure-free* con il primo AED e che, in caso di fallimento, una seconda monoterapia consegue tale risultato in un ulteriore 13% dei casi circa. Lo studio multicentrico Early-ESLI è uno studio osservazionale retrospettivo che ha applicato questa strategia in uno studio *real-life* su 253 pazienti che avevano fallito la prima monoterapia. L'uso di una seconda monoterapia ha comportato una *retention-rate* del 92% ed il 37,3% di *seizure-free* ad 1 anno⁴³. La dose media finale era di 800 mg. Una volta iniziata ESL il 54,2% dei pazienti ha smesso il precedente AED restando in monoterapia con ESL (75,9% *seizure-free* e 87,6% *responders*). Solo il 3,6% dei pazienti ha interrotto ESL per effetti avversi; iponatriemia è stata osservata nel 2,8% dei casi. Il dato incoraggia l'uso di ESL come seconda monoterapia dopo fallimento della prima in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi.

Conversione carbamazepina o oxcarbazepina a eslicarbazepina

In teoria l'associazione di due AEDs con analogo meccanismo d'azione non è consigliata, potendo condurre ad un effetto infra-additivo per l'efficacia e sovra-additivo per gli AEs. Per quanto riguarda i sodio-bloccanti, il dato era già emerso con le precedenti esperienze con OXC e più recentemente con lacosamide (LCS). L'associazione di diversi sodio-bloccanti ha evidenziato frequentemente AEs neurologici, in particolare a carico del sistema vestibolo-cerebellare e oculomotore (capogiri, vertigini, disturbi della coordinazione, atassia, diplopia, etc). L'associazione tra CBZ o OXC a ESL ha confermato questo dato; meno spiccato sembra l'effetto dell'associazione lamotrigina (LTG) + ESL²³. Un confronto indiretto della tollerabilità e dell'incidenza di AEs neurologici tra i più recenti sodio-bloccanti (OXC, LCS e ESL) ha confermato che questi effetti sono chiaramente dose-dipendenti e che, tenendo conto dell'efficacia, sono più frequenti con OXC che non con LCS e ESL⁴⁴.

Vantaggi sul piano dell'efficacia e della tollerabilità e della QoL sono stati riscontrati con il passaggio da CBZ o OXC a ESL (v. sopra). Pertanto, in caso di insoddisfacente risposta alle più vecchie carboxamidi, è proponibile la conversione da un farmaco all'altro.

Le modalità di conversione erano già state considerate all'epoca dell'introduzione in terapia di OXC e – a seguito di varie esperienze ed in base a considerazioni di cinetica – era stata proposta la possibilità di un shift immediato da CBZ a OXC (*overnight*) con un rapporto in media di 1 (CBZ):1,5 (OXC)⁴⁵. Questa modalità di conversione si era dimostrata altrettanto valida e sicura rispetto al passaggio graduale da un farmaco all'altro⁴⁶. Tuttavia, le caratteristiche di emivita di OXC e la ricorrenza di AEs correlati ai picchi plasmatici di MHD, consigliavano l'assunzione giornaliera in dosi frazionate (almeno 2-3)⁴⁷. Anche per la conversione da OXC a ESL viene proposto uno shift immediato *overnight*, con un rapporto OXC:ESL all'incirca di 1:1⁴⁸⁻⁵⁰. Più cautela viene indicata nel valutare il passaggio da CBZ a ESL che deve essere più lento (la conversione può richiedere qualche settimana), e personalizzata sul paziente. Il rapporto tra dosi di CBZ e ESL si attesta intorno a 1:1,3⁴⁹.

Meccanismo d'azione

La conoscenza del meccanismo d'azione (*mechanism of action*, MoA) di un antiepilettico è uno dei criteri che influenza la scelta del farmaco. In particolare, in caso di

politerapie, il criterio generale è quello di evitare le associazioni di farmaci con analogo MoA che potrebbero comportare un potenziamento degli AEs piuttosto che dell'efficacia, e preferire l'associazione di farmaci con MoA diverso, possibilmente complementare.

Il MoA delle carboxamidi consiste nel blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendente (*voltage-gated sodium channels*, VGSCs). Tale MoA è condiviso, seppur con rilevanti differenze, con fenitoina, LTG e LCS. Anche ESL è un potente bloccante dei VGSCs interagendo competitivamente con il sito 2 dell'*inactivated state* del canale, prevenendo il suo passaggio al *resting state* e quindi limitando il *sustained repetitive neuronal firing*. L'affinità di ESL per lo stato inattivato è simile a quello di CBZ, ma la sua affinità per il *resting state* è tre volte minore; ciò suggerisce una maggiore selettività inibitoria per i *rapid firing neurons* rispetto a quelli con normale attività. Questo meccanismo può rendere ragione dei minori effetti avversi neurologici. A differenza dei classici sodio-bloccanti che interferiscono con l'inattivazione dei canali rapidi, ESL agisce potenziando selettivamente l'inattivazione lenta, condividendo in parte questo meccanismo con LCS⁵¹. Le differenze di farmacocinetica e del meccanismo d'azione sono alla base delle diversità in termini di efficacia e di tollerabilità tra CBZ, OXC e ESL⁵² e giustificano la possibile utilità di uno shift.

Epilessia nell'anziano

Le crisi epilettiche sono un evento tutt'altro che raro nell'anziano e aumentano con il progredire dell'età fino ad una incidenza di 150/100.000/anno a 80 anni^{53,54}. Le manifestazioni cliniche delle crisi, l'eziologia dell'epilessia, il trattamento e l'impatto psico-sociale della diagnosi possono differire nell'anziano rispetto ai pazienti più giovani. La presenza di frequenti comorbidità, il contemporaneo uso di altre terapie e le modifiche farmacocinetiche correlate all'età possono rendere problematico il trattamento dell'epilessia nell'anziano, e lo espongono più facilmente a reazioni avverse e ad interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose. La diagnosi differenziale con episodi di perdita di coscienza e/o di caduta o di altre manifestazioni accessuali di natura non epilettica è spesso tutt'altro che semplice. Gli anziani sono più vulnerabili alle sequele delle crisi per traumi fisici e psicologici, con perdita di fiducia nei propri mezzi e ridotto grado di indipendenza. L'osteoporosi moltiplica il rischio di fratture. La paura delle crisi e delle cadute possono confinare in casa e fermare in poltrona un anziano ancora autosufficiente, escluderlo da molte attività familiari

e sociali. La perdita della patente di guida può limitare la sua autonomia e la sua QoL. Infine, le persone anziane hanno una mortalità 2 o 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale ed è particolarmente frequente che l'evenienza di uno stato di male, convulsivo o non convulsivo, sia gravato da un elevato rischio di mortalità. Dati incoraggianti sulla possibile utilità di ESL nell'anziano erano emersi già dai RCTs, anche se questa popolazione (> 65 anni) era – per motivi correlati al protocollo di studio – numericamente limitata¹⁵. L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di ESL nell'anziano sono state indagate in uno studio internazionale multicentrico, in aperto, non controllato, con dosi flessibili di 400-1.200 mg *once-daily* in 72 pazienti⁵⁵. La maggior parte dei partecipanti non ha ricevuto dosi superiori a 800 mg. Gli eventi avversi, in genere di moderata entità, più frequentemente riportati sono stati capogiri, sonnolenza, fatica, convulsioni; iponatremia è stata riportata nell'8,3% dei casi, regredita senza sequele. Il 22% dei pazienti ha interrotto a causa degli eventi avversi. Il tasso di *responders* è stato del 54% e 15,5% *seizure-free*. Gli autori dello studio concludono che ESL è sicura, ben tollerata ed efficace in questa tipologia di pazienti; non è stata ritrovata una relazione tra dose di ESL e incidenza/severità dell'iponatremia che comunque è stata rilevata con una discreta frequenza, più alta rispetto agli RCTs.

Altri dati provengono da studi *real-life post-marketing*. Uno studio retrospettivo su una piccola popolazione di anziani, segnala una *retention rate* a 1 anno del 69%, un tasso di *responders* del 62% con 24,1% di *seizure-free*; un profilo di tollerabilità migliore nei pazienti con switch da CBZ o OXC a ESL. Ancora una volta la dose media era di poco superiore agli 800 mg⁵⁶. Lo studio EURO-ESLI (v. sopra)³⁰ nell'analisi per sottogruppi evidenziava un numero di *responders* e di *seizure-free* significativamente più alto nei soggetti > 65 anni nonostante una maggiore incidenza di effetti avversi non comportanti l'interruzione del trattamento. Altri studi hanno confermato l'efficacia di ESL nell'anziano nonostante un'incidenza di effetti avversi più alta rispetto alla popolazione più giovane e con una discreta frequenza di iponatremia senza reliquati ed in genere non comportante l'interruzione del trattamento⁵⁷.

Un aspetto che è stato particolarmente indagato è il rischio vascolare legato all'aumento dei lipidi sierici correlato con gli AEDs induttori enzimatici ed in particolare alla CBZ. Studi preliminari avevano dimostrato che ESL diminuisce i livelli plasmatici di simvastatina¹⁰ e l'eventuale necessità di un suo aumento di dose. Ma è con un'analisi post-hoc di tre studi randomizzati di fase III che si è dimostrato che gli effetti di ESL sui lipidi sierici non sono

clinicamente significativi e che l'interazione farmacocinetica tra ESL e statine non ha impatto sulle concentrazioni dei lipidi sierici⁵⁸. Altri studi hanno dimostrato che lo switch da CBZ o OXC a ESL comporta una diminuzione dei livelli di colesterolo totale e LDL ed un aumento significativo di HDL, e l'assenza di modificazioni di rilievo di trigliceridi e sodio^{59,60}. Dall'insieme dei dati disponibili sembra emergere che ESL è un'opzione utile nell'anziano ma rimane particolarmente valida per questa fascia di età la regola aurea "start low and go slow", iniziando con basse dosi e procedendo con aumenti lenti e gradualmente, monitorando i possibili effetti avversi e le eventuali modifiche metaboliche.

La scelta del farmaco. Il ruolo di eslicarbazepina nel trattamento dell'epilessia

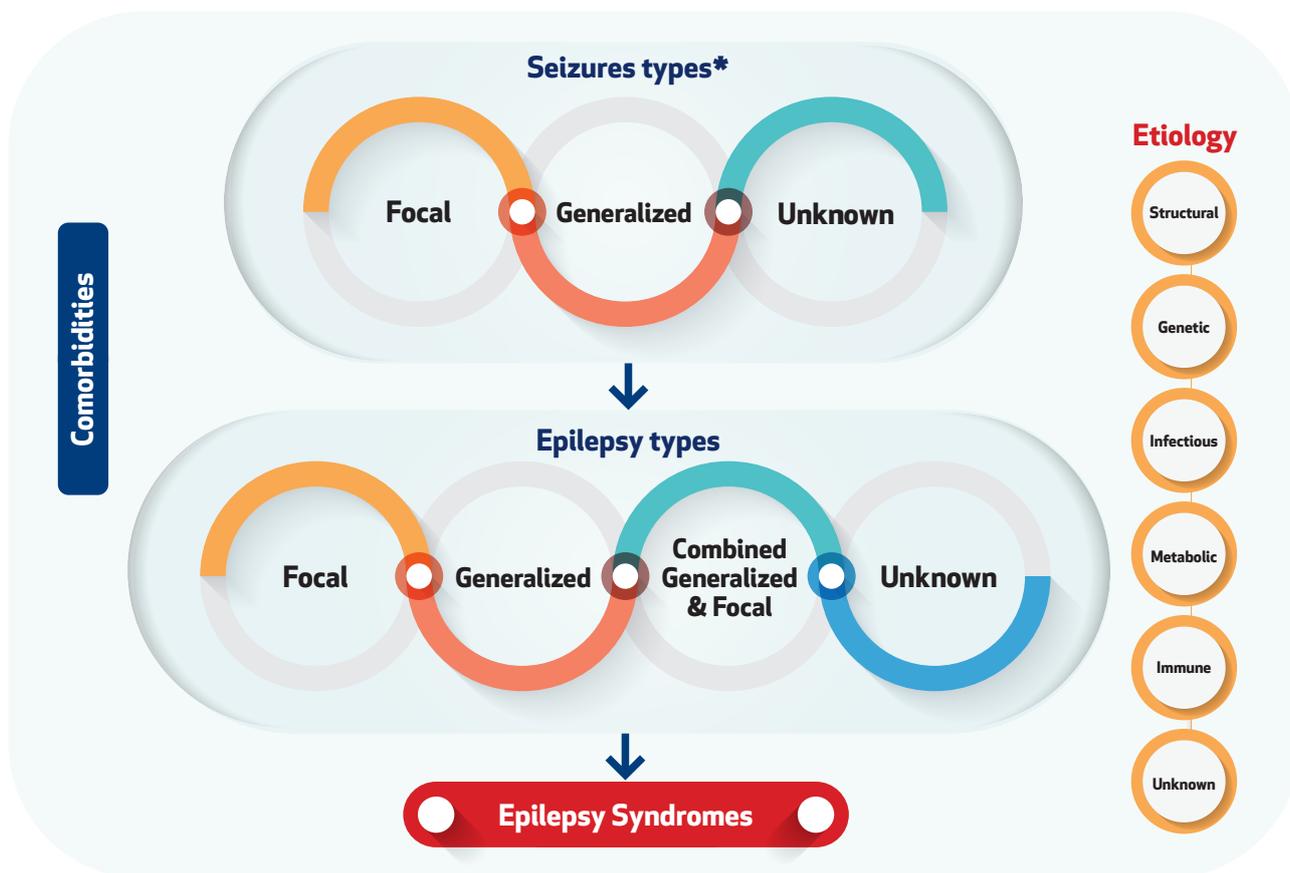
La scelta del farmaco, sia nel paziente di nuova diagnosi che nelle terapie aggiuntive in caso di farmacoresistenza, rimane un processo decisionale piuttosto complesso. Bisogna tenere in considerazione:

- a. i fattori legati all'epilessia: il tipo (o i tipi) di crisi, la sindrome epilettica, la sua storia naturale e la sua prognosi, l'eziologia;
- b. le caratteristiche individuali del singolo paziente: età, sesso, presenza di eventuali comorbidità internistiche, neurologiche o psichiatriche;
- c. i farmaci: spettro di efficacia, MoA, sicurezza nel breve e lungo periodo, profilo dei possibili eventi avversi e interazioni farmacologiche del farmaco o dei farmaci specifici che si intendono utilizzare, non ultimo, la possibilità di un aggravamento paradossale.

Tutti questi fattori debbono essere considerati simultaneamente⁶¹. In risposta a specifici quesiti, un razionale uso del monitoraggio dei livelli plasmatici (*therapeutic drug monitoring*) degli AEDs può essere uno strumento utile nella gestione del paziente con epilessia. Un argomento controverso è l'uso di farmaci induttori enzimatici come agenti di prima linea⁴⁰. Questi farmaci possono più facilmente indurre interazioni farmacologiche, alterare le concentrazioni ematiche di vitamina D e il metabolismo osseo, possono modificare gli steroidi sessuali, i lipidi plasmatici e i biomarker di rischio vascolare.

Bisogna anche considerare che, in contrasto con la varietà dei possibili tipi di crisi, di eziologie sottostanti e di sindromi epilettiche (Fig. 3)⁶³, la specificità di un AED per un dato tipo di crisi o per una certa sindrome epilettica è scarsa. Poche eccezioni sono rappresentate dalla etosuccinamide (ETS) – specificamente attiva nella *childho-*

FIGURA 3. Proposta di classificazione delle epilessie⁶³. Il tipo di crisi (*) si riferisce all'esordio delle crisi (focale, generalizzato o non noto). Lo schema tiene conto, oltre che dei tipi di epilessia (focale, generalizzata, combinata o non nota), della sindrome epilettica, della eziologia e della presenza di eventuali comorbidità.



Modificata da: Scheffer IE, et al. *Epilepsia*, 58(4):512-521, 2017

od absence epilepsy – e dal vigabatrin, particolarmente attivo sugli spasmi infantili della sclerosi tuberosa⁶¹. La CBZ è il farmaco di scelta nell'epilessia notturna del lobo frontale e i sodio-bloccanti sembrano efficaci in una rara forma di epilessia monogenica con mutazione del gene SCN8A con *gain of function*⁶⁴. La chinidina è stata segnalata come possibile farmaco specifico per le epilessie correlate a mutazioni di KCNT1 con *gain of function*; la memantina, un antagonista recettoriale NMDA, è stato proposto nell'encefalopatia correlata a mutazioni GRIN2B. Queste osservazioni sono alla base della cosiddetta "terapia di precisione" che al momento è solo un obiettivo auspicabile⁶⁵. Nella pratica clinica la scelta è quindi usualmente frutto di un puntuale inquadramento del tipo (o dei tipi) di crisi e della sindrome epilettica, della conoscenza dei dati della letteratura, possibilmente *evidence-based*, sull'efficacia, sicurezza e profilo dei

possibili effetti avversi a breve e a lungo termine degli AEDs disponibili, della perfetta conoscenza del paziente, dei suoi problemi e delle sue istanze. Non ultimo, ricordare che se non è possibile rendere un paziente *seizure-free*, bisogna provare a migliorare la sua QoL minimizzando gli effetti avversi degli AEDs e le eventuali comorbidità psichiatriche.

Nelle politerapie, bisogna considerare e possibilmente prevedere le possibili interazioni, farmacocinetiche o farmacodinamiche, dell'eventuale effetto sinergico sovra-additivo con potenziamento dell'efficacia (ma eventualmente anche degli effetti avversi), o infra-additivo, con riduzione dell'effetto farmacologico. Un effetto additivo positivo è documentato per poche associazioni quali ETS+valproato (VPA) nelle assenze dell'età scolare, del VPA+LTG⁶⁶, ed è solo ipotizzato con l'associazione di farmaci con MoA di azione complementari, mentre sono

numerose le condizioni in cui vi è un potenziamento degli effetti avversi, come può avvenire ad esempio con l'associazione di due diversi sodio-bloccanti. Da questo punto di vista la conoscenza del MoA risulta un elemento importante nella scelta. Studi comparativi sull'*effectiveness* dei diversi AEDs nelle diverse epilessie con esordio focale (*partial-onset*) sono scarsi. Una delle sindromi più comuni e particolarmente resistente alla terapia è l'epilessia temporale mesiale correlata alla sclerosi ipocampale. I sodio-bloccanti, ed in primis CBZ, sono i farmaci con più lunga *retention rate* e migliore outcome. L'associazione con un farmaco con diverso meccanismo di azione, ad esempio il levetiracetam (LEV), può talora risultare efficace. Gli AEDs di più recente introduzione (LCS, ESL, perampanel, brivaracetam) sembrano potenzialmente utili, ma mancano studi specifici nelle diverse sindromi epilettiche focali^{67,68}. Unitamente ai dati di efficacia e di tollerabilità, il profilo farmacocinetico dell'ESL ne lascia prevedere un diffuso utilizzo in monoterapia e come agente *first-line* nelle epilessie focali.

Conclusioni

In conclusione, dai dati disponibili in letteratura emerge che ESL è un farmaco efficace, tollerato e sicuro nelle epilessie con crisi ad esordio focale con o senza generalizzazione secondaria in terapia aggiuntiva e in monoterapia, come prima scelta, come alternativa ad una precedente monoterapia o come conversione da una precedente politerapia.

La sua efficacia si mantiene a lungo termine. Le dosi efficaci sono solitamente comprese tra gli 800 e i 1.200 mg e in qualche caso una dose maggiore può risultare utile. La somministrazione *once-daily*, resa possibile dalla sua farmacocinetica, sembra quella più vantaggiosa, bilanciando efficacia, tollerabilità e compliance del paziente. Una titolazione lenta, partendo da 400 mg e con aumenti settimanali o bisettimanali di 400 mg, sembra quella più utile a minimizzare gli eventuali eventi avversi iniziali. La titolazione lenta è particolarmente indicata nel paziente anziano, dove frequentemente la dose efficace si attesta sugli 800 mg/die. In questa fascia di popolazione ESL può risultare particolarmente utile con dosi generalmente più basse e con un attento monitoraggio degli eventi avversi e dei parametri metabolici, in particolare della sodiemia. È proprio nel trattamento dei pazienti anziani che è molto importante seguire il principio generale "start low and go slow".

Le caratteristiche farmacocinetiche di ESL minimizzano le potenziali interazioni farmacologiche con altri AEDs

e limitano di molto quelle con altre classi di farmaci. Il meccanismo d'azione, comportante il potenziamento soprattutto dei canali lenti del sodio, la distingue nell'efficacia e nel profilo di tollerabilità dalle altre carboxamidi e rappresenta il razionale della possibile conversione da CBZ o OXC a ESL. Uno shift da CBZ o da OXC a ESL può essere pertanto clinicamente utile; il passaggio da OXC a ESL può essere praticato in maniera semplice, *overnight*; un passaggio più graduale e prudente può essere consigliato per il passaggio da CBZ a ESL. In terapia aggiuntiva resta da valutare quali associazioni possano essere più utili, ricordando che l'associazione con un altro sodio-bloccante può determinare un effetto additivo negativo amplificando gli eventi avversi caratteristici di questa classe di farmaci. Infine, l'efficacia di ESL, la sua buona tollerabilità, lo scarso impatto sul piano comportamentale e sulla vigilanza diurna sembrano poter influire positivamente sulla qualità di vita del paziente.

Bibliografia

1. Sillanpaa M. Carbamazepine. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. The treatment of Epilepsy 2nd ed, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2004, p. 345-57
2. Loiseau P. Carbamazepine. Mechanisms of action. In: Levy R.H, Mattson RM, Meldrum BS, Perucca E: Antiepileptic drugs, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, p. 227-35
3. Shorvon SD. Drug treatment of Epilepsy in the century of ILAE: the second fifty years, 1959-2009. *Epilepsia*, 2009, 50 (Suppl 3):93-130
4. MacDonald RL. Carbamazepine. Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy R.H, Mattson RM, Meldrum BS, Perucca E: Antiepileptic drugs, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, p. 262-72
5. Beghi E. Carbamazepine. Clinical efficacy and use in other neurological disorders. In: Levy R.H, Mattson RM, Meldrum BS, Perucca E: Antiepileptic drugs, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, p. 273-7
6. Spina E. Carbamazepine. Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy R.H, Mattson RM, Meldrum BS, Perucca E: Antiepileptic drugs, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, p. 236-46
7. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine. An update of its efficacy in management of Epilepsy. *CNS Drugs*, 2001, 15:137-63
8. Faught E. Oxcarbazepine. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. The treatment of Epilepsy 2nd ed, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2004, p. 451-60
9. Nunes T, Rocha GF, Falcao A, et al. Steady-state plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine in healthy volunteers. *Epilepsia*, 2013, 54:108-16
10. Bialer M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia*, 2012, 53:935-46

11. Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH. Eslicarbazepine acetate. A new improvement on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. *Drugs RD*, 2017, 17:329-39
12. Elger C, Bialer M, Cramer JA, et al. Eslicarbazepine acetate: a double blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adults patients with partial onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48:497-504
13. Elger C, Halász P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 2009, 50:454-63
14. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adults patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 89:278-85
15. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, et al. Efficacy and safety of 800 and 1.200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120:281-7
16. Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: Integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia*, 2013, 54:98-107
17. Sperling MR, Abbou-Kalil B, Harvey J, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures, results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2015a, 56:244-53
18. Elger C, Koepp M, Trinka E, Villanueva V, Chaves J, et al. Pooled efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: data from four double-blind placebo-controlled pivotal phase III clinical studies. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23:961-72
19. Halász P, Cramer JA, Hodoba D, et al. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51:1963-9
20. Hufnagel A, Ben-Menachem E, Gabbai AA, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: results of a 1-year open-label extension study. *Epilepsy Res*, 2018, 103:262-9
21. Gama H, Vieira M, Costa R, et al. Safety profile of eslicarbazepine acetate as add-on therapy in adults with refractory focal-onset seizures: from clinical studies to a 6 years of post-marketing experiences. *Drug Safety*, 2017, 40:1231-40
22. Wechsler RT, Radtke RA, Smith M, et al. Serum sodium levels and related treatment-emergent adverse events during eslicarbazepine acetate use in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60:1341-52
23. Abou-Kalil B, Klein P, Shah A, et al. Tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate according to concomitant lamotrigine or carbamazepine use: a subgroup analysis of three phase III in adults with focal (partial-onset) seizures. *Epilepsy Res*, 2018, 147:80-6
24. Andermann E, Biton V, Benbadis SR, et al. Psychiatric and cognitive adverse events: a pooled analysis of three phase III of adjunctive eslicarbazepine acetate for partial-onset seizures. *Epil Behav*, 2018, 82:119-27
25. Józwiak S, Veggiotti P, Moreira J, et al. Effects of eslicarbazepine acetate on neurocognitive functioning in children with refractory partial-onset seizures. *Epil Behav*, 2018, 81:1-11
26. Lattanzi S, Brigo F, Grillo V, et al. Adjunctive eslicarbazepine acetate in pediatric patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2018a, 32:189-96
27. Holtkamp M, McMurray R, Bagul M, et al. Real world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134:76-82
28. Villanueva V, Serratosa JM, Guillamón E, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res*, 2014, 108:1243-52
29. Correia FD, Freitas J, Magalhaes R, et al. Two year follow-up with eslicarbazepine acetate. A consecutive, retrospective, observational study. *Epilepsy Res*, 2014, 108:1399-405
30. Villanueva V, Bermejo P, Montoya J, et al. EARLY-ESLY study: long-term experience with eslicarbazepine acetate after first monotherapy failure. *Acta Neurol Scand*, 2017a, 136:254-64
31. Assenza G, Mecarelli O, Lanzone J, et al. The ROME (Retrospective Observational Multicenter study on Eslicarbazepine) study: Effects of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizure in real life. *Seizure*, 2018, 58:35-40
32. Verrotti A, Loiacono G, Rossi A, Zaccara G. Eslicarbazepine acetate: an update on efficacy and safety in epilepsy. *Epil Res*, 2014, 1-10
33. Tambucci R, Bastia C, Maresca M, et al. Update on the role of eslicarbazepine acetate in treatment of partial-onset epilepsy. *Neuropsychiat Dis Treat*, 2016, 12:1251-60
34. Shorvon SD, Trinka E, Stenhoff BJ, et al. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol*, 2017, 264:421-31
35. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, et al. Eslicarbazepine acetate in the treatment of adults with partial-onset epilepsy: an evidence-based review of efficacy, safety and place in therapy. *Core evidence*, 2018b, 13:21-31
36. Costa R, Magalhaes LM, Graca J, et al. Eslicarbazepine acetate exposure in pregnant women with epilepsy. *Seizure*, 2018a, 58:72-4
37. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342:314-5
38. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a phase III double blind, randomized, parallel-group multicenter study. *Epilepsia*, 2018, 59:479-91
39. Sperling MR, Harvey J, Grinnell T, et al. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a randomized historical-control phase III study based in North America. *Epilepsia*, 2015b, 56:546-55
40. Jacobson MP, Pazdera L, Bathia P, et al. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a historical-control phase III study. *BMC Neurol*, 2015, 15:46
41. French JA, Wang S, Warnock B, Temkin N. Historical control monotherapy design in treatment of Epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51:1936-43

42. Villanueva V, Bermejo P, Montoya J, et al. MONOZEB: long-term observational study of eslicarbazepine acetate monotherapy. *Epilepsy Behav*, 2019, 97:51-9
43. Villanueva V, Holtkamp M, Delanty N, et al. Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol*, 2017b, 264:2232-48
44. Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, et al. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized double blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure*, 2013, 22:528-36
45. Albani F, Grassi B, Ferrara R, Turrini R, Baruzzi A, PRIMO study group. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to progressive switch. *Seizure*, 2004, 13, 254-63
46. Albani F, Baruzzi A, PRIMO study group. Oxcarbazepine long-term treatment retention in patients switched over from carbamazepine. *Neurol Sci*, 2006, 27:173-5
47. Striano S, Striano P, Di Nocera P, et al. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res*, 2006, 69, 170-6
48. Makinen J, Rainesalo S, Peltola J. Transition from oxcarbazepine to eslicarbazepine acetate: a single center study. *Brain Behav*, 2017; 7:e00634
49. Peltola J, Holtkamp M, Rocamora R, et al. Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine-acetate. *Epilepsy Behav*, 2015, 50:46-9
50. Schmid E, Kuchukidze G, Kirschner M, et al. Overnight switching from oxcarbazepine to eslicarbazepine acetate: an observational study. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135:449-53
51. Hebeisen S, Pires N, Loureiro AI, et al. Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacol*, 2015, 89:122-35
52. Lawthom C, Peltola J, McMurray R, et al. Dibenzazepine agents in Epilepsy: how does eslicarbazepine acetate differ? *Neurol Ther*, 2018, 7:195-206
53. Hauser WA. Seizures disorders: the change with age. *Epilepsia*, 1992, 33 (Suppl.4):S6-14
54. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ*, 2005, 331:1317-22
55. Costa R, Steinhoff B, Gama H, et al. Safety, tolerability and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients aged \geq 65 years with focal seizures. *Drugs Aging*, 2018b, 35:1109-17
56. Gomez-Ibàñez, Serratos JM, Guillamòn E, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in elderly patients with focal epilepsy: case series. *Seizure*, 2017, 48:53-6
57. Nielsen MK, Petrenaite V, Anderson NB. Clinical experience with eslicarbazepine acetate in adults with sub-analysis of elderly. *Seizure*, 2017, 53:94-9
58. Mintzer S, Wechsler RT, Rogin JB, et al. Effects of adjunctive eslicarbazepine on serum lipids in patients with partial-onset seizures; impact of concomitant statins and enzyme inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 2018, 141:83-9
59. Ley M, Principe A, Jiménez-Conde J, Rocamora R. Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism, sodium values and liver function. *Epil Res*, 2014, 115:147-52
60. Pulitano P, Franco V, Mecarelli O. Effects of eslicarbazepine acetate on lipid profile and sodium levels in patients with epilepsy. *Seizure*, 2017, 53:1-3
61. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol Res*, 2016, 107:211-9
62. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*, 2009, 50 (Suppl.8):42-50
63. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of Epilepsies: position paper of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58:512-21
64. Larsen J, Carvill GL, Gardella E, et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, 2015, 84:480-9
65. Striano P, Vari MS, Mazzocchetti C, et al. Management of genetic epilepsies: from empirical treatment to precision medicine. *Pharmacol Res*, 2016, 107:426-9
66. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence of a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*, 1999, 40:1141-46
67. Palleria C, Coppola A, Citraro R, et al. Perspectives on treatment options for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Exp Opin*, 2015, 16:2355-71
68. Androsova G, Krause R, Borghei M, et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2017, 58:1734-41

Zebinix – CONFEZIONI E PREZZI AL PUBBLICO (IVA INCLUSA)

800 mg compressa uso orale blister 30 compresse AIC n. 039910171/E € 180,72*

Classificazione ai fini della rimborsabilità e fornitura: A/RRL – neurologo.

Condizioni e modalità di impiego: Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi – piano terapeutico (PT) – PHT

Zebinix non è al momento rimborsato dal SSN nell'indicazione in monoterapia e nell'indicazione in add-on negli adolescenti e bambini.

*Prezzo al pubblico non comprensivo delle riduzioni temporanee di legge

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Zebinix 800 mg compresse **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa contiene 800 mg di eslicarbazepina acetato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse. Compresse oblunghe bianche, con la scritta 'ESL 800' impressa su un lato e un'incisura sull'altro, lunghe 19 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Zebinix è indicato come: • monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi; • terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia Adulti** Zebinix può essere assunto come monoterapia o in aggiunta a una terapia anticonvulsiva in corso. La dose iniziale raccomandata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1.200 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti in regime di monoterapia possono beneficiare di una dose di 1.600 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1). **Popolazioni particolari Anziani (oltre i 65 anni di età)** Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana, a condizione che la funzione renale non sia disturbata. A causa dei dati molto limitati sul regime di monoterapia con 1.600 mg negli anziani, tale dose non è raccomandata in questa popolazione. **Compromissione renale** Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti, adulti e bambini di età superiore ai 6 anni, con compromissione renale aggiustando così la dose in base alla clearance della creatinina (Cl_{CR}): - $Cl_{CR} > 60$ mL/min: non sono necessari aggiustamenti di dose; - Cl_{CR} 30-60 mL/min: dose iniziale di 200 mg (o 5 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) una volta al giorno o 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni) a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg (o 10 mg/kg nei bambini di età superiore ai 6 anni). È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale - $Cl_{CR} < 30$ mL/min: non disponendo di dati sufficienti non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione renale severa. **Compromissione epatica** Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti di dose. La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui non è raccomandato l'uso in questi pazienti. **Popolazione pediatrica Bambini di età superiore ai 6 anni** La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/kg/die una volta al giorno. La dose deve essere aumentata con incrementi settimanali o bisettimanali di 10 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in base alla risposta individuale. La dose massima è di 1.200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1). **Bambini con peso corporeo ≥ 60 kg** I bambini con peso corporeo pari o superiore a 60 kg devono ricevere la stessa dose degli adulti. La sicurezza e l'efficacia di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. **Modo di somministrazione** Uso orale. Zebinix può essere assunto con o senza cibo. Per i pazienti impossibilitati a deglutire le compresse intere, le compresse possono essere frantumate e mescolate ad acqua o alimenti molli, come purea di mele, immediatamente prima dell'uso e somministrate per via orale. **Passaggio da un preparato a un altro** Sulla base dei dati comparativi sulla biodisponibilità delle compresse e della sospensione orale, il passaggio da una formulazione all'altra è consentito. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego **Ideazione suicidaria** Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi randomizzati e controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un rischio aumentato per l'eslicarbazepina acetato. Pertanto si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidari. **Disturbi del sistema nervoso** Eslicarbazepina acetato è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che possono aumentare l'incidenza di lesioni accidentali. **Altre avvertenze e precauzioni** Qualora sia necessario interrompere l'uso di Zebinix si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle crisi epilettiche. **Reazioni cutanee** Una eruzione cutanea si è sviluppata come reazione avversa nell'1,2% di tutta la popolazione trattata con Zebinix negli studi clinici in pazienti epilettici. Nei pazienti che assumevano Zebinix sono stati segnalati casi di orticaria e angioedema. Nel contesto di una reazione di ipersensibilità/anafilattica associata a edema laringeo, l'angioedema può essere fatale. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'eslicarbazepina acetato e avviare un trattamento alternativo. Nell'esperienza *post-marketing* del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrolisi epidemica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), che possono essere fatali o potenzialmente fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Zebinix e prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno). Nei pazienti che manifestano tali reazioni, il trattamento con Zebinix non deve essere ripreso in alcun momento. **Allele HLA-B*1502** - nella popolazione cinese Han, thailandese e in altre popolazioni asiatiche È stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza di HLA-B*1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare reazioni cutanee severe conosciute come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimi-

ca di eslicarbazepina acetato è simile a quella di carbamazepina ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B*1502 possano anche essere esposti al rischio di sviluppare una SSJ dopo il trattamento con eslicarbazepina acetato. La prevalenza del carrier di HLA-B*1502 è circa del 10% nelle popolazioni cinese Han e thailandese. Laddove possibile, questi soggetti devono essere valutati per la presenza di questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o principi attivi chimicamente correlati. Se i pazienti di queste origini etniche risultano positivi per l'allele HLA-B*1502, l'uso di eslicarbazepina acetato può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. Data la prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad es. superiore al 15% nelle Filippine e in Malesia), si può prendere in considerazione il ricorso a test genetici nelle popolazioni a rischio per la presenza di HLA-B*1502. Allele HLA-A*3101 - popolazioni di discendenza europea e giapponese Alcuni dati suggeriscono che HLA-A*3101 sia associato a un rischio aumentato di reazioni cutanee avverse indotte da carbamazepina tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidemica tossica (NET), rash da farmaco con eosinofilia (sindrome DRESS) o pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) meno severa e rash maculopapolare nei soggetti di discendenza europea e giapponese. La frequenza dell'allele HLA-A*3101 varia ampiamente da una popolazione etnica all'altra. Allele HLA-A*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa del 10% nella popolazione giapponese. La presenza dell'allele HLA-A*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee indotte da carbamazepina (generalmente le meno severe) dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%. Non si dispone di dati sufficienti a supporto di una raccomandazione dello screening per HLA-A*3101 prima di iniziare un trattamento con carbamazepina o composti chimicamente correlati. Nel caso in cui in pazienti di origine europea o giapponese sia nota la positività per l'allele HLA-A*3101, l'utilizzo di carbamazepina o composti chimicamente correlati può essere preso in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi. **Iponatriemia** Nell'1,5% dei pazienti trattati con Zebinix è stata riportata iponatriemia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatriemia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi epilettiche, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatriemia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatriemia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono essi stessi indurre iponatriemia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina), si devono controllare i livelli di sodiemia sierica prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatriemia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatriemia clinicamente rilevante è necessario sospendere l'eslicarbazepina acetato. **Intervallo PR** Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR. **Compromissione renale** Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con $Cl_{CR} < 30$ mL/min. **Compromissione epatica** Dato che i dati clinici nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono limitati e mancano i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'eslicarbazepina acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* l'eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4 (es. Simvastatina). Pertanto può essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con eslicarbazepina acetato. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Zebinix, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Si deve tenere conto di questo ritardo di tempo quando si utilizza Zebinix appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione della dose se somministrati con Zebinix. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza, possono verificarsi delle interazioni in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 (es. Fenitoina). **Interazioni con altri medicinali antiepilettici Carbamazepina** In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina epossido. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento della dose di eslicarbazepina acetato se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia, coordinazione anormale, e capogiro. Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato. **Fenitoina** In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto pro-

babilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale può essere necessario aumentare la dose di eslicarbazepina acetato e ridurre quella della fenitoina. **Lamotrigina** La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si può attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente minore (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento di dose. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto può essere clinicamente rilevante. **Topiramato** In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1.200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento di dose. **Valproato e levetiracetam** Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato da studi di interazione convenzionali. **Oxcarbazepina** L'uso concomitante di eslicarbazepina acetato e oxcarbazepina non è raccomandato, perché può determinare una sovraesposizione ai metaboliti attivi. **Altri medicinali Contraccettivi orali** La somministrazione di eslicarbazepina 1.200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Zebinix e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6). **Simvastatina** Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento della dose di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato. **Rosuvastatina** In caso di somministrazione concomitante con 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno, nei soggetti sani è stata riscontrata una riduzione media dell'esposizione sistemica pari al 36 - 39%. Il meccanismo responsabile di tale riduzione non è noto, ma può essere dovuto a interferenze con l'attività del trasportatore della rosuvastatina, associate o meno a un effetto di induzione del suo metabolismo. Poiché la correlazione tra esposizione e attività farmacologica non è nota, si consiglia di monitorare la risposta alla terapia (ad es. tramite i livelli di colesterolo). **Warfarin** La somministrazione concomitante di 1.200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione allo S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato. **Digossina** Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1.200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non ha alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P. **Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)** Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale.** È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiovascolari e i difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici può essere associata a un rischio di malformazioni congenite più elevato rispetto alla monoterapia, per cui è im-

portante attenersi alla monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che è probabile rimangano incinte o che sono in età fertile si deve fornire una consulenza specialistica. Quando una donna programma una gravidanza si deve riesaminare l'esigenza della terapia antiepilettica. Non si deve interrompere improvvisamente la terapia antiepilettica in quanto ciò può scatenare delle crisi epilettiche, con conseguenze gravi sia per la madre, sia per il bambino. **Donne in età fertile/contraccezione** Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo, efficace e sicuro durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento. **Gravidanza** Non vi sono dati riguardanti l'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità). Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Zebinix. Si devono somministrare le dosi minime efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale. **Monitoraggio e prevenzione** I medicinali antiepilettici possono concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del feto. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico. **Nel neonato** Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K1 come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato. **Allattamento** Non è noto se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con eslicarbazepina acetato si deve interrompere l'allattamento al seno. **Fertilità** Non sono disponibili dati sugli effetti di eslicarbazepina acetato sulla fertilità umana. Gli studi negli animali hanno mostrato una compromissione della fertilità dopo trattamento con eslicarbazepina acetato (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Zebinix altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti possono insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Negli studi clinici (trattamento come terapia aggiuntiva e monoterapia), 2.434 pazienti con crisi epilettiche a esordio parziale sono stati trattati con eslicarbazepina acetato (1.983 pazienti adulti e 451 pazienti pediatriche) e il 51% di essi ha manifestato reazione avverse. Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato. I rischi identificati per Zebinix sono principalmente effetti indesiderati dose-dipendenti, correlati alla classe farmacologica. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi controllati verso placebo in terapia aggiuntiva condotti con pazienti epilettici adulti e in uno studio con controllo attivo in monoterapia volto a confrontare eslicarbazepina acetato con carbamazepina a rilascio controllato sono stati capogiro, sonnolenza, cefalea e nausea. La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata in <3% dei soggetti di qualsiasi gruppo di trattamento. Nell'esperienza post-marketing del trattamento con Zebinix sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)/necrosi epidermica tossica (NET) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4). **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse associate a eslicarbazepina acetato osservate negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing sono riportate nella tabella in basso. La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia, appetito ridotto	Squilibrio elettrolitico, disidratazione, ipocloremia	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Disturbo psicotico, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, sonnolenza.	Cefalea, alterazione dell'attenzione, tremore, atassia, disturbo dell'equilibrio	Coordinazione anormale, compromissione della memoria, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, sindrome cerebellare, convulsione, neuropatia periferica, nistagmo, disturbo dell'eloquio, disartria, sensazione di bruciore, parestesia, emicrania	
Patologie dell'occhio		Diplopia, visione offuscata	Compromissione della visione, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Ipoacusia, tinnito	
Patologie cardiache			Palpitazioni, bradicardia	
Patologie vascolari			Ipertensione (incluse crisi ipertensive), ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate di calore, sensazione di freddo alle estremità	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi, dolore toracico	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, diarrea	Stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, gengivite, melena, mal di denti	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Patologia epatica	

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

($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente. **Descrizione di reazioni avverse selezionate** *Patologie dell'occhio e del sistema nervoso* In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, le seguenti reazioni avverse sono osservate: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), vedere paragrafo 4.5. **Intervallo PR** L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia). **Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica** Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, lupus eritematoso sistemico o aritmie cardiache gravi. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con eslicarbazepina acetato. Ci sono stati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con farmaci antiepilettici strutturalmente correlati carbamazepina e oxcarbazepina. Il meccanismo attraverso il quale il metabolismo osseo è influenzato non è stato identificato. **Popolazione pediatrica** Negli studi controllati verso placebo, condotti con pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con crisi a esordio parziale (238 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 189 con placebo), il 35,7% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 19% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni nel gruppo trattato con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (5,0%), sonnolenza (8,0%) e vomito (4,6%). Il profilo delle reazioni avverse di eslicarbazepina acetato è in genere simile nelle varie fasce d'età. Nel gruppo di soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, le reazioni avverse più comuni osservate in più di due pazienti trattati con eslicarbazepina acetato sono state diplopia (9,5%), sonnolenza (7,4%), capogiro (6,3%), convulsioni (6,3%) e nausea (3,2%); nel gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni sono state sonnolenza (7,4%), vomito (4,2%), diplopia (3,2%) e affaticamento (3,2%). La sicurezza di Zebinix nei bambini di età pari o inferiore ai 6 anni non è ancora stabilita. Il profilo di sicurezza di eslicarbazepina acetato è stato in genere simile negli adulti e nei pazienti pediatrici, tranne che per l'agitazione (comune, 1,3%) e il dolore addominale (comune, 2,1%), che erano più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Capogiro, sonnolenza, vertigine, astenia, disturbi della deambulazione, tremore, atassia, disturbi dell'equilibrio, offuscamento della vista, diarrea, eruzione cutanea e iponatremia erano meno comuni nei bambini rispetto agli adulti. La dermatite allergica (non comune, 0,8%) è stata segnalata solo nella popolazione pediatrica. I dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica, ottenuti nei periodi di estensione in aperto dello studio di fase III, erano coerenti con il noto profilo di sicurezza del prodotto e non hanno evidenziato alcuna nuova problematica. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di eslicarbazepina acetato sono prevalentemente associati a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. convulsioni di qualsiasi tipo, stato epilettico) e patologie cardiache (ad es. aritmia cardiaca). Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2). **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbosamide, codice ATC: N03AF04 **Meccanismo d'azione** I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi prevenendo il firing neuronale ripetitivo. **Effetti farmacodinamici** Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi epilettiche in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolismo attivo eslicarbazepina. **Efficacia clinica Popolazione adulta** L'efficacia di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in quattro studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo randomizzati in 1.703 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali

concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg (solo negli studi -301 e -302), 800 mg e 1.200 mg, una volta al giorno. Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1.200 mg una volta al giorno è risultata significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane. Negli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione $\geq 50\%$ (1.581 analizzati) della frequenza delle crisi è stata del 19,3% per il placebo, del 20,8% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 30,5% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 35,3% per eslicarbazepina acetato 1.200 mg al giorno. L'efficacia di eslicarbazepina acetato in monoterapia è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, con controllo attivo (carbamazepina a rilascio controllato), condotto su 815 pazienti adulti randomizzati con crisi epilettiche a esordio parziale di nuova diagnosi. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 800 mg, 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Il comparatore attivo, carbamazepina a rilascio controllato, è stato somministrato a dosi di 200 mg, 400 mg e 600 mg due volte al giorno. Tutti i soggetti sono stati randomizzati al livello di dose più basso ed andavano scalati al livello di dose successivo solo in caso di crisi convulsiva. Degli 815 pazienti randomizzati, 401 pazienti sono stati trattati con eslicarbazepina acetato una volta al giorno [271 pazienti (67,6%) si sono fermati a una dose di 800 mg, 70 pazienti (17,5%) si sono fermati a una dose di 1.200 mg e 60 pazienti (15,0%) sono stati trattati con 1.600 mg]. Nell'analisi primaria di efficacia, in cui i soggetti che hanno abbandonato lo studio (*drop-out*) sono stati considerati non-responder, il 71,1% dei soggetti nel gruppo con eslicarbazepina acetato e il 75,6% dei soggetti nel gruppo con carbamazepina a rilascio controllato sono stati classificati come liberi da crisi convulsive nel periodo di valutazione di 26 settimane (differenza media di rischio -4,28%, intervallo di confidenza al 95%: [-10,30; 1,74]). L'effetto del trattamento osservato nel periodo di valutazione di 26 settimane si è mantenuto per 1 anno di trattamento nel 64,7% dei soggetti del gruppo eslicarbazepina acetato e nel 70,3% dei soggetti del gruppo carbamazepina a rilascio controllato classificati come liberi da crisi convulsive (differenza media di rischio -5,46%, intervallo di confidenza al 95%: [-11,88; 0,97]). Nell'analisi del fallimento del trattamento (rischio di crisi convulsiva) basata sull'analisi del tempo all'evento (analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox), la stima di Kaplan-Meier del rischio di crisi convulsiva al termine del periodo di valutazione era di 0,06 con carbamazepina e 0,12 con eslicarbazepina acetato, e presentava entro il termine di 1 anno un ulteriore aumento del rischio a 0,11 con carbamazepina e 0,19 con eslicarbazepina acetato ($p=0,0002$). A 1 anno, la probabilità che i soggetti si ritirassero a causa di reazioni avverse o mancanza di efficacia è stata di 0,26 per eslicarbazepina acetato e 0,21 per carbamazepina a rilascio controllato. L'efficacia di eslicarbazepina acetato in conversione alla monoterapia è stata valutata da 2 studi in doppio cieco, randomizzati, controllati, condotti su 365 pazienti adulti con crisi epilettiche a esordio parziale. Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 1.200 mg e 1.600 mg una volta al giorno. Le percentuali di soggetti liberi da crisi convulsive nell'intero periodo di 10 settimane in monoterapia sono state, rispettivamente, 7,6% (1.600 mg) e 8,3% (1.200 mg) in uno studio e 10,0% (1.600 mg) e 7,4% (1.200 mg) nell'altro studio. **Popolazione anziana** La sicurezza e l'efficacia dell'eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti anziani sono state valutate in uno studio non controllato, della durata di 26 settimane, in 72 anziani (età ≥ 65 anni). I dati mostrano che l'incidenza di reazioni avverse in questa popolazione (65,3%) è simile alla popolazione generale arruolata negli studi sull'epilessia in doppio cieco (66,8%). Le reazioni avverse individuali più frequenti sono state capogiro (12,5% dei soggetti), sonnolenza (9,7%), affaticamento, convulsione e iponatremia (8,3% ciascuno), nasofaringite (6,9%) e infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%). Un totale di 50 dei 72 soggetti partecipanti allo studio ha completato il periodo di trattamento di 26 settimane, corrispondente a una percentuale di ritenzione del 69,4% (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli anziani). I dati disponibili per il regime di monoterapia nella popolazione anziana sono limitati. Soltanto pochi soggetti (N=27) di età superiore a 65 anni sono stati trattati con eslicarbazepina acetato nello studio in monoterapia. **Popolazione pediatrica** L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche a esordio parziale nei bambini sono state valutate in uno studio di fase II in bambini di età compresa tra 6 e 16 anni (N=123) e in uno studio di fase III in bambini di età compresa tra 2 e 18 anni (N=304). Entrambi gli studi erano in doppio cieco e controllati verso placebo e avevano una durata di mantenimento, rispettivamente, di 8 settimane (studio 208) e 12 settimane (studio 305). Lo studio 208 comprendeva inoltre 2 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nella parte II e 2 anni nella parte III) e lo studio 305 comprendeva 4 successivi periodi di estensione a lungo termine, in aperto (1 anno nelle parti II, III e IV e 2 anni nella parte V). Eslicarbazepina acetato è stato studiato a dosi di 20 e 30 mg/kg/die, fino a un massimo di 1.200 mg/die. La dose target era di 30 mg/kg/die nello studio 208 e 20 mg/kg/die nello studio 305. Le dosi potevano essere modificate in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento. Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase II, la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. La riduzione della media dei minimi

quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche dal basale al periodo di mantenimento era significativamente ($p < 0,001$) maggiore con eslicarbazepina acetato (-34,8%) in confronto al placebo (-13,8%). Quarantadue pazienti (50,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione $\geq 50\%$ della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 10 pazienti (25,0%) del gruppo placebo e questa differenza era significativa ($p = 0,009$). Nel periodo in doppio cieco dello studio di fase III, la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche con eslicarbazepina acetato (-18,1% rispetto al basale) era diversa da quella del placebo (-8,6% rispetto al basale), ma non in misura statisticamente significativa ($p = 0,2490$). Quarantuno pazienti (30,6%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" (riduzione $\geq 50\%$ della frequenza standardizzata di crisi epilettiche) in confronto a 40 pazienti (31,0%) del gruppo placebo, ma questa differenza non era significativa ($p = 0,9017$). Le analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) per lo studio di fase III sono state condotte per strati di età, età superiore ai 6 anni e per dose. Nei bambini di età superiore ai 6 anni, 36 pazienti (35,0%) del gruppo eslicarbazepina acetato erano "responders" in confronto a 29 pazienti (30,2%) del gruppo placebo ($p = 0,4759$) e la riduzione della media dei minimi quadrati della frequenza standardizzata di crisi epilettiche era maggiore nel gruppo eslicarbazepina acetato in confronto al placebo (-24,4% in confronto a -10,5%); tuttavia, la differenza del 13,9% non era statisticamente significativa ($p = 0,1040$). In un totale del 39% dei pazienti dello studio 305, la dose è stata titolata fino alla massima dose consentita (30 mg/kg/die). Di questi, escludendo i pazienti di età pari o inferiore ai 6 anni, rispettivamente 14 (48,3%) e 11 (30,6%) pazienti dei gruppi eslicarbazepina acetato e placebo erano "responders" ($p = 0,1514$). Benché la robustezza di queste analisi di sottogruppo a posteriori (post-hoc) sia limitata, i dati suggeriscono un aumento della dimensione dell'effetto dipendente dall'età e dalla dose. Nel successivo periodo di estensione in aperto di 1 anno (parte II) dello studio di fase III (set ITT: $N = 225$), la percentuale totale di "responder" è stata del 46,7% (con aumento costante dal 44,9% (settimane 1-4) al 57,5% (settimane > 40)). La frequenza totale media standardizzata di crisi convulsive è stata di 6,1 (con riduzione da 7,0 (settimane 1-4) a 4,0 (settimane > 40)), per una variazione mediana relativa di -46,7% rispetto al periodo al basale. La variazione mediana relativa è stata maggiore nel precedente gruppo placebo (-51,4%) rispetto al precedente gruppo ESL (-40,4%). La percentuale di pazienti con esacerbazione (aumento $\geq 25\%$) rispetto al periodo al basale è stata del 14,2%. Nei 3 successivi periodi di estensione in aperto (set ITT: $N = 148$), la percentuale complessiva di "responder" è stata del 26,6% in confronto alle parti III-V al basale (cioè le ultime 4 settimane nella parte II). La frequenza totale mediana standardizzata di crisi convulsive è stata di 2,4 (per una variazione mediana relativa rispetto alle parti III-V al basale di -22,9%). La riduzione mediana relativa complessiva nella parte I è stata maggiore nei pazienti trattati con ESL (-25,8%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-16,4%). La percentuale complessiva di pazienti con esacerbazione (aumento $\geq 25\%$) rispetto alle parti III-V al basale è stata del 25,7%. Dei 183 pazienti che hanno completato le parti I e II dello studio, 152 sono stati arruolati nella parte III. Di questi, 65 pazienti avevano ricevuto ESL e 87 pazienti avevano ricevuto un placebo durante la parte in doppio cieco dello studio. 14 pazienti (9,2%) hanno completato il trattamento in aperto con ESL fino alla parte V. Il motivo più comune di ritiro in una qualsiasi parte dello studio è stata una richiesta dello sponsor (30 pazienti nella parte III [19,7% dei pazienti entrati nella parte III], 9 nella parte IV [9,6% dei pazienti entrati nella parte IV] e 43 nella parte V [64,2% dei pazienti entrati nella parte V]). Tenendo in considerazione i limiti dei dati non controllati in aperto, la risposta a lungo termine a eslicarbazepina acetato si è complessivamente mantenuta nelle parti in aperto dello studio. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zebinix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento dell'epilessia con crisi epilettiche parziali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il C_{max} di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione (t_{max}). La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata. La biodisponibilità (AUC e C_{max}) dell'eslicarbazepina somministrata per via orale sotto forma di compressa frantumata miscelata a purea di mele e somministrata con acqua è paragonabile a quella della compressa intera. **Distribuzione** Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. *Gli studi in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide. **Biotrasformazione** Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario si raggiungono dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoidi di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina. Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance. Eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5). Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta induzione della glucuronidazione mediata da UGT1A1. **Eliminazione** I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoidi. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi

circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoidi. **Linearità/Non linearità** Nell'intervallo compreso tra 400 e 1.200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti. **Anziani (oltre i 65 anni di età)** Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 mL/min (vedere paragrafo 4.2). **Compromissione renale** I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti adulti con compromissione renale da lieve a severa ha dimostrato che la clearance è dipendente dalla funzione renale. Durante il trattamento con Zebinix si raccomanda di modificare la dose nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con clearance della creatinina < 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2). Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, l'uso di eslicarbazepina acetato non è raccomandato. A questa età, l'attività intrinseca del processo di eliminazione non ha ancora raggiunto la maturazione. L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato. **Compromissione epatica** La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. La compromissione epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2) La farmacocinetica di eslicarbazepina acetato non è stata valutata in pazienti con severa compromissione epatica. **Sesso** Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. **Popolazione pediatrica** Come negli adulti, eslicarbazepina acetato è convertito in grande quantità a eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato rimangono in genere sotto il limite di quantificazione. La C_{max} di eslicarbazepina si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione (t_{max}). È stato dimostrato che il peso corporeo ha un effetto sul volume di distribuzione e sulla clearance. Inoltre, non è stato possibile escludere un ruolo dell'età, indipendentemente dal peso, nella clearance di eslicarbazepina acetato, in particolare nel gruppo dei pazienti più giovani (2-6 anni). **Bambini di età pari o inferiore ai 6 anni** La farmacocinetica di popolazione indica che, nel sottogruppo dei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni, sono necessarie dosi di 27,5 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per ottenere esposizioni equivalenti alle dosi terapeutiche di 20 e 30 mg/kg/die nei bambini di età superiore ai 6 anni. **Bambini di età superiore ai 6 anni** La farmacocinetica di popolazione indica che si osserva un'esposizione a eslicarbazepina paragonabile, rispettivamente, nei bambini di età superiore ai 6 anni con 20 e 30 mg/kg/die e negli adulti con 800 e 1.200 mg di eslicarbazepina acetato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Negli studi sugli animali sono state osservate reazioni avverse soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative. Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie. Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato. **Studi su animali giovani** Negli studi con dosi ripetute in cani giovani, il profilo di tossicità era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Nello studio di 10 mesi sono state osservate riduzioni del contenuto minerale osseo, dell'area ossea e/o della densità minerale ossea nelle vertebre lombari e/o nel femore a dosi elevate negli animali femmine, a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica a eslicarbazepina nei bambini. Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo. Nei ratti femmina è stata osservata una compromissione della fertilità; anche il ridotto numero di impianti ed embrioni vivi osservato nello studio di fertilità sul topo può indicare effetti sulla fertilità delle femmine, ma le conte dei corpi lutei non sono state valutate. Eslicarbazepina acetato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto anomalie scheletriche nel topo. Negli studi di embriotossicità condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati osservati ritardi dell'ossificazione, riduzione del peso fetale e aumento di anomalie minori scheletriche e viscerali a dosi materne tossiche. Un ritardo dello sviluppo sessuale della generazione F1 è stato osservato negli studi peri/postnatali nel topo e nel ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Povidone K 29/32 Sodio croscarmellosio Magnesio stearato **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 5 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister in alluminio/alluminio o in PVC/alluminio all'interno di scatole di cartone contenenti 20, 30, 60 o 90 compresse e in confezioni multiple contenenti 180 (2 scatole da 90) compresse. Flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino in polipropilene, all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO BIAL** - Portela & C^a, SA À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado - Portogallo tel.: +351 22 986 61 00 fax: +351 22 986 61 99 e-mail: info@bial.com **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO EU/1/09/514/012-020 EU/1/09/514/025-026** **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2009 Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2014 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 04/2020 Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Zebinix - CONFEZIONI E PREZZI AL PUBBLICO (IVA INCLUSA) 800 mg - compressa - uso orale - 30 compresse - AIC n. 039910171/E - € 180,72*

Classificazione ai fini della rimborsabilità e fornitura: A/RRL - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo

Zebinix non è rimborsato nell'indicazione in monoterapia e nell'indicazione in add-on negli adolescenti e bambini. Condizioni e modalità di impiego: Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT) - PHT

*Prezzo al pubblico non comprensivo delle riduzioni temporanee di legge

Bial
Keeping life
in mind.