



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

eslicarbazépine (acétate d')

ZEBINIX 800 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 397 349 9 6)

Laboratoire EISAI SAS

Code ATC	N03AF04 (Antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« ZEBINIX est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/04/2009	
	Rectificatifs : rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2 (cf. Annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 N N03 N03A N03AF N03AF04	Système nerveux Antiépileptiques Antiépileptiques Dérivés des carboxamides eslicarbazépine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/03/2012.

Dans son avis d'inscription du 21/07/2010, la Commission a considéré que le SMR de ZEBINIX était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ZEBINIX est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité contrôlées versus placebo^{1,2,3} et des données de suivis en ouvert^{4,5,6,7,8}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- PSUR n°1 à 9 couvrant la période du 21 avril 2009 au 21 octobre 2015
- une méta-analyse⁹ évaluant les arrêts de traitement pour effets indésirables chez des patients traités par eslicarbazépine, lacosamide ou oxcarbazépine
- une étude de cohorte¹⁰ rétrospective évaluant la tolérance de l'eslicarbazépine chez 843 patients.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : notamment concernant les rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Effets indésirables » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ». (cf. Annexe)

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2016), ZEBINIX a fait l'objet de 7 937 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹ Chang XC, Yuan H, Wang Y, XU HQ, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy (review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(12).

² Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, Halasz P, Lopes-Lima J, Gabbai AA, 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(1):98-107.

³ Sperling MR, Abou-khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. Eslicarbazépine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2015;56(2):244-53.

⁴ Hufnagel A, Ben-Menachem E, Gabbai AA, Falcao A, Almeida L, Soares-da-Silva P. 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 Research*. 2013;103:262-9.

⁵ Villanueva V, Serratosa JM, Guillamon E, Garces M, Giraldez BG, Toledo M, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Research*. 2014;108:1423-52.

⁶ Correia FD, Freitas J, Magalhaes R, Lopes J, Ramalheira J, et al. Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study. *Epilepsia Research*. 2014;108:1399-405.

⁷ Massot A, Vivanco R, Principe A, Roquer J, Rocamora R. Post-authorisation study of eslicarbazepine as treatment for drug-resistant epilepsy: preliminary results. *Neurologia*. 2014;29(2):94-101.

⁸ Holtkamp M, McMurray R, Bagul M, Souza R, Kockelmann E. Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134(1):76-82. (Etude EPOS).

⁹ Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. 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.

¹⁰ Ley M, Principe A, Jimenez-Conde J, Rocamora R. Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism profile, sodium values and liver function tests. *Epilepsy Research*. 2015;115:147-52.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.¹¹

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/07/2010, la place de ZEBINIX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21/07/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les crises d'épilepsie sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est important.
- ▀ ZEBINIX est un traitement symptomatique.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ ZEBINIX est indiqué en association à d'autres antiépileptiques dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le patient adulte en échec de la monothérapie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEBINIX reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹¹ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], Issued : January 2012, last modified : January 2015.

06 ANNEXE

Date ampliation	RCP NOUVELLE VERSION
Octobre 2012	<u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :</u> • Interactions avec d'autres antiépileptiques : <i>Carbamazépine</i> : au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de Zebinix en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie (11,4 % des patients avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,4 % des patients sans traitement concomitant par carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,7 % sans traitement concomitant par carbamazépine) et sensation vertigineuse (30,0 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 11,5 % sans traitement concomitant par carbamazépine). Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue. Il est possible que l'acétate d'eslicarbazépine augmente légèrement la clairance de la carbamazépine. Toutefois, les données disponibles étant généralement limitées, il convient de considérer ce type de résultats avec prudence. • Autres médicaments : <i>Simvastatine</i> : une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Posologie et mode d'administration :

[...]

Insuffisance rénale:

le traitement sera instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CLCR) de la manière suivante :

- CLCR >60 ml/min : aucun ajustement posologique requis ;
- CLCR 30-60 ml/min : dose initiale de **200 mg une fois par jour ou de 400 mg une fois tous les deux jours** pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle ;
- CLCR <30 ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi :

[...]

~~Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise(Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine. En conséquence , lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence d'un tel allèle chez les sujets d'origine chinoise (Han) et thaï avant instauration d'un traitement pas carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. La présence de l'allèle HLA-B*1502 n'est pas associé au SSJ chez la population caucasienne.~~

Allèle HLA-B*1502 chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou Thaïlandaise etchez d'autres populations asiatiques : Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine. La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine. La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. Chez les patients ayant ces origines pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques. Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie) la recherche de l'allèle HLA-B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée. La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable, par exemple, chez les descendants européens, africains, chez les populations espagnoles étudiées, et chez les japonais et les coréens (< 1%).

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

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise. Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5,0% dans la population générale à 26,0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5,0 % à 3,8 %. Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA-A*3101 avant de débiter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté. Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

[...]

	Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : <i>Rosuvastatine</i> Une diminution moyenne de 36-39% de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lorsque co-administrée avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être due à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seulement ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Etant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (par exemple, taux de cholestérol) est recommandée.
	<u>Fécondité, grossesse et allaitement:</u> <i>Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général:</i> [...] <i>Femmes en âge de procréer/contraception :</i> il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé. <i>Grossesse :</i> [...] <i>Chez le nouveau-né :</i> [...] <i>Allaitement :</i> [...] Le passage de On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par Zébinix acétate d'eslicarbazépine. <i>Fécondité :</i> [...] <u>Effets indésirables :</u> <i>Résumé du profil de tolérance :</i> Les études contrôlées contre placebo ayant inclus 1 192 patients adultes souffrant de crises partielles (856 patients ayant été traités par acétate d'eslicarbazépine et 336 ayant reçu le placebo) ont montré que 45,3% des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 24,4% des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modérée et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine. Les risques qui ont été identifiés pour Zébinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les événements indésirables apparus sous traitement les plus communément reportés au cours des études cliniques avec des patients épileptiques adultes, aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe acétate d'eslicarbazépine, étaient vertiges, somnolence, mal de tête et nausées. La majorité des événements indésirables apparus sous traitement ont été reportés chez <3% des sujets de chaque groupe. <i>Liste tabulés des effets indésirables:</i> [...]
Février 2014	<u>Posologie et mode d'administration</u> : [...] Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Zébinix chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies ; aucune donnée n'est disponible. Administration par voie orale. Zébinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.
	<u>Contre-indications</u> : hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients (Cf. Liste des excipients). Antécédent connu de b Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : <i>Idées suicidaires :</i> La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportements ou d'idées suicidaires. <i>Troubles du système nerveux :</i> Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles. <i>Contraceptifs oraux :</i> L'acétate d'eslicarbazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de formes contraceptives non hormonales supplémentaires est par conséquent recommandée pendant le traitement par Zebinix, (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Fécondité, grossesse et allaitement). Autres mises en garde spéciales et précautions : Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.
	Comme avec tous les autres antiépileptiques, l'arrêt de Zebinix doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement. L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs. <i>Réaction cutanée :</i> La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,1 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études contrôlées contre placebo évaluant l'association de plusieurs traitements chez le patient épileptique. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre le traitement par Zebinix. Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec l'utilisation d'acétate d'eslicarbazépine. <i>Allèle HLA-B*1502- chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques :</i> Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine. La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine. La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% chez les populations chinoises Han et thaïlandaises. Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. [...] Intervalle PR : L'effet de l'acétate d'eslicarbazépine sur l'épilepsie généralisée primaire n'a pas été étudié. Son utilisation chez ce type de patients n'est donc pas recommandée. Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR. <i>Insuffisance rénale :</i> Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (Cf. Posologie et mode d'administration). Chez les patients présentant une CLCR <30 ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données. <i>Insuffisance hépatique :</i> Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

	La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.
	<u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u> : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. In vitro, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. In vivo, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (ex. Simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. In vivo, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme des médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl-transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration / de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (ex. Phénytoïne).
	• <u>Interactions avec d'autres antiépileptiques</u> : Carbamazépine : Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxy-carbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie (11,4 % des patients avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,4 % des patients sans traitement concomitant par carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,7 % sans traitement concomitant par carbamazépine) et sensation vertigineuse (30,0 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 11,5 % sans traitement concomitant par carbamazépine). [...] <u>Effets indésirables</u> : [...] Description des effets indésirables sélectionnés : • Affections oculaires et du système nerveux : La diplopie, les troubles de la coordination et la sensation vertigineuse étaient plus fréquents chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés : diplopie (11,4 % des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4 % des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7 % sans traitement concomitant de carbamazépine) et les étourdissements (30,0 % avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5 % sans traitement concomitant de carbamazépine), Cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. • Intervalle PR : L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible. Aucun bloc AV du 2ème ou du 3ème degré n'a été observé avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. [...]

	Propriétés pharmacodynamiques : [...] <i>Efficacité et sécurité clinique</i> : L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine ont été démontrées au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1 703049 patients randomisés adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans l'étude -301 et 302 uniquement), 800 mg et 1 200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1 200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction ≥de 50 % (1 581 analysé) de la fréquence des crises dans l'ensemble des études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,821 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 34 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,336 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1 200 mg une fois par jour. <i>Population pédiatrique</i> : L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (Cf Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
	Propriétés pharmacocinétiques : [...] <i>Biotransformation</i> : L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. Le pic plasmatique (Cmax) de l'eslicarbazépine est atteint en 2-3 heures après administration de la dose et l'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20-24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10-20 heures et de 13-20 heures, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine. L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance. L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (Cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction activation de la glucuronidation médiée par UGT1A1.
Mars 2014	Mises en garde et précautions d'emploi : [...] <i>Réaction cutanée</i> : La survenue d'une réaction cutanée (rash) a été décrite chez 1,1% de la population totale traitée par Zebinix au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'association de plusieurs traitements chez le patient épileptique. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre le traitement par Zebinix. Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec l'utilisation d'acétate d'eslicarbazépine. [...] <i>Hyponatrémie</i>: Une hyponatrémie a été rapportée chez moins de 1,2% des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu. [...]

	Effets indésirables : Résumé du profil de tolérance :Les études contrôlées contre placebo ayant inclus 1 192 1 842 patients adultes souffrant de crises partielles (8561 282 patients ayant été traités par acétate d'eslicarbazépine et 336-560 ayant reçu le placebo) ont montré que 45,3 50,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 24,4 27,7% des patients sous placebo ont présentés des effets indésirables. [...] Liste tabulée des effets indésirables : Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables, identifiés en se basant sur la révision de toutes les données de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine, sont présentés par Classe de système d'organe et fréquence. La révision initiale a été réalisée en considérant tous les effets indésirables apparus pendant le traitement dans les études d'épilepsie en double aveugle sur le groupe total de l'acétate d'eslicarbazépine. Les données suivantes ont également été considérées : taux d'incidence supérieur au placebo, évaluation de la gravité et liens de causalité de chaque cas individuel, consistence avec la pharmacologie de l'acétate d'eslicarbazépine et données des phases ouvertes des études cliniques et les données de sécurité post-marketing. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100, rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.
	• Très fréquents (≥ 1/10) : sensation vertigineuse, somnolence • Fréquents (≥ 1/100, < 1/10) : hyponatrémie, appétit diminué, insomnie, céphalée, troubles de la coordination, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre, diplopie, vision trouble, vertige, nausées, vomissement, diarrhée, rash, fatigue, troubles de la marche, asthénie. • Peu Fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100) : anémie, hypersensibilité, hypothyroïdie, appétit augmenté, appétit diminué, hyponatrémie, déséquilibre électrolytique, cachexie, déshydratation, hypochlorémie, obésité, insomnie, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, stress, trouble psychotique, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles de l'équilibre, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, troubles du système neurovégétatif, ataxie cérébelleuse, syndrome cérébelleux, grand mal épileptique, convulsion, neuropathie périphérique, troubles du rythme des phases de sommeil, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, hypoesthésie, agueusie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine, déficience visuelle, troubles visuels, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire, mouvement oculaire saccadé, douleur auriculaire, hypoacousie, acouphènes, palpitations, bradycardie, bradycardie sinusale, hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités, dysphonie, épistaxis, douleur à la poitrine, constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, duodénite, gêne épigastrique, hyperplasie gingivale, gingivite, syndrome du côlon irritable, méléna, odynophagie, gêne gastrique, stomatite, douleur dentaire, troubles hépatiques, alopecie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, troubles unguéal, trouble de la peau, prurit, myalgie, trouble du métabolisme osseux, dorsalgie, cervicalgie, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités, nycturie, infection des voies urinaires, règles irrégulières, asthénie, malaise, frissons, œdèmes périphériques, réaction indésirable à un médicament, froideur des extrémités, pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle diastolique diminuée, pression artérielle augmentée, pression artérielle systolique diminuée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, fréquence cardiaque augmentée, augmentation des transaminases, augmentation des triglycérides, triodo-thyronine (T3) libre diminuée, thyroxine (T4) libre diminuée, toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique, lésion articulaire, intoxication, blessure de la peau. • Rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000) : thrombopénie, leucopénie, pancréatite.

	<u>Description des effets indésirables sélectionnés</u>: Effets indésirables liés à la classe thérapeutique : Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées sévères (ex. syndrome de Stevens-Johnson), un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue. Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportés chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.
Septembre 2014	<u>Posologie et mode d'administration</u> : [...] • <u>Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)</u> : Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi de l'acétate d'eslicarbazépine chez le sujet âgé, une précaution particulière est nécessaire lors du traitement chez cette population. [...] • <u>Population pédiatrique</u> : La sécurité et l'efficacité de Zebinix chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. aucune donnée n'est disponible.
	PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : • Efficacité et sécurité clinique : [...] <u>Sujets âgés</u> : La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en tant que thérapie adjuvante pour les crises partielles chez les personnes âgées ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ≥ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables liés au traitement dans cette population (65,3%) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double-aveugle sur l'épilepsie (66,8%). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12,5% des patients), somnolence (9,7%), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8,3%, chacun), nasopharyngite (6,9%) et infection des voies respiratoires supérieures (5,6%). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4% (Cf Posologie et mode d'administration pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés)
Juillet 2015	<u>Effets indésirables</u> : [...] <u>Liste tabulée des effets indésirables</u> : [...] La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquents $\geq 1/10$, fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$, rares $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquence indéterminée : Hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) [...] <u>Description des effets indésirables sélectionnés</u> : [...] • <u>Intervalle PR</u> : L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible. Aucun bloc AV du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré n'a été observé avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine.