

Acetato de eslicarbazepina: una nueva alternativa en el tratamiento de las crisis focales

José A. Mauri-Llerda

Resumen. La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. En los últimos años se ha incorporado a nuestras opciones terapéuticas un número muy importante de fármacos. Desde la introducción de los primeros fármacos antiepilépticos, conocidos como clásicos o convencionales, los recientemente introducidos en el mercado poseen mecanismos de acción diferentes o estructuras químicas modificadas con el objeto de proporcionar una efectividad clínica optimizada. El acetato de eslicarbazepina pertenece a este último grupo, siendo un novedoso inhibidor de los canales de sodio activados por voltaje de una sola toma diaria, con actuación selectiva en los grupos de neuronas de activación rápida. Ha sido aprobado como indicación en terapia asociada en adultos con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria. Se metaboliza ampliamente a eslicarbazepina y, en menor proporción, a R-licarbazepina y oxcarbazepina. En dosis de 800 y de 1.200 mg, ha demostrado una reducción significativa en un porcentaje elevado de pacientes con epilepsia farmacorresistente en tratamiento de forma simultánea con hasta tres fármacos antiepilépticos, y esta eficacia se mantiene en los estudios abiertos de seguimiento hasta de un año de duración. Su tolerabilidad es, por lo general, buena; la mayor parte de efectos adversos son de intensidad leve a moderada, siendo bajo el porcentaje de pacientes que retiran el tratamiento por este motivo. El acetato de eslicarbazepina constituye una alternativa de tratamiento en terapia asociada en los pacientes con epilepsia parcial que no responden de forma adecuada al tratamiento en monoterapia.

Palabras clave. Acetato de eslicarbazepina. Epilepsia. Epilepsia refractaria. Eslicarbazepina. Fármacos antiepilépticos. Oxcarbazepina. S-licarbazepina.

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Las cifras de prevalencia pueden llegar en algunos estudios hasta el 2% [1]. A pesar de la introducción en nuestro arsenal terapéutico en los últimos años de un número muy elevado de fármacos antiepilépticos, todavía alrededor de un 30% de nuestros pacientes experimenta crisis recurrentes o efectos adversos del tratamiento que conllevan su retirada. Por lo tanto, existe un importante grupo de pacientes necesitados de nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la epilepsia [2].

El reto en la epilepsia es no sólo controlar las crisis convulsivas, sino reducir también los efectos adversos, mejorando, de este modo, la calidad de vida de los pacientes. Los nuevos fármacos antiepilépticos, entre los que se encuentra el acetato de eslicarbazepina, pueden mostrar, además de una alta eficacia, un mejor perfil de tolerabilidad y un grado menor de interacciones.

Para el grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente, las opciones de tratamiento más adecuadas van a ser la administración combinada de fármacos antiepilépticos, incluyendo el uso de nue-

vos fármacos con un perfil farmacocinético y farmacodinámico diferente [2,3], de los cuales recientemente disponemos de lacosamida, acetato de eslicarbazepina y retigabina.

En este trabajo, revisaremos el perfil farmacocinético, las interacciones con otros fármacos, el mecanismo de acción, la eficacia y la tolerabilidad del acetato de eslicarbazepina, de reciente introducción en el tratamiento de la epilepsia.

Farmacocinética

El acetato de eslicarbazepina se relaciona químicamente con otros derivados carboxámidos, como la carbamazepina o la oxcarbazepina, pero presenta una estructura diferente en la posición 10,11 que le da importantes diferencias en su metabolismo [4].

Tras su administración por vía oral, el acetato de eslicarbazepina se metaboliza en una primera fase de hidrólisis en el tubo digestivo y el hígado en eslicarbazepina (S-licarbazepina), que constituye un porcentaje muy elevado, el 92-98%, siendo metabolitos menores R-licarbazepina y oxcarbazepina. La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente baja, alrededor de un 30% [4].

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. José Ángel Mauri Llerda. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. San Juan Bosco, 15. E-50009 Zaragoza.

E-mail:

jamauri@telefonica.net

Declaración de intereses:

El autor ha recibido compensaciones económicas por actividades profesionales de las compañías Bial, Eisai, GSK, Pfizer y UCB. Bial y Eisai han tenido la oportunidad de revisar el artículo previamente a la publicación.

Aceptado tras revisión externa:

16.03.12.

Cómo citar este artículo:

Mauri-Llerda JA. Acetato de eslicarbazepina: una nueva alternativa en el tratamiento de las crisis focales. Rev Neurol 2012; 54: 551-5.

© 2012 Revista de Neurología

La eslicarbazepina se elimina en gran parte inalterada o bien en forma de conjugados glucurónidos inactivos, siendo mínima la cantidad, como ya hemos comentado (alrededor del 1%), que se elimina como oxcarbacepina o como R-licarbacepina [4].

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es de tipo lineal y predecible. No se han observado diferencias en cuanto al sexo, la edad o la ingesta de alimentos en el perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina. Tampoco se observaron diferencias en este perfil tras la administración prolongada del fármaco durante un máximo de un año. Su vida media de eliminación es de 20-24 h, por lo que puede administrarse en una sola toma diaria [5-7].

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, va a ser necesario llevar a cabo un ajuste de la dosis de acetato de eslicarbazepina, en especial cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 mL/min. Debido a que no disponemos de datos, no es recomendable su uso en pacientes con insuficiencia renal grave [6-8].

No es necesario llevar a cabo un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Al igual que en el caso de la insuficiencia renal grave, no disponemos de datos suficientes de la farmacocinética en insuficiencia hepática grave, por lo que no es recomendable su utilización [6,7,9].

Interacciones

La eslicarbazepina mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4, y posee propiedades inhibitoras con respecto al citocromo CYP2C19, por lo que se pueden producir interacciones con fármacos que son metabolizados por estas vías o por glucuronidación, entre las que podemos destacar [6,7,10] las siguientes:

Fenitoína

En un estudio en voluntarios sanos, la administración conjunta de fenitoína y acetato de eslicarbazepina dio lugar a un aumento del 35% en los niveles de fenitoína y a una reducción del 33% en los de eslicarbazepina; en función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

Aunque la vía metabólica de ambos fármacos es la

glucuronidación, se ha objetivado una interacción metabólica media de carácter menor, que no requiere un ajuste de la dosis.

Carbamacepina

En un estudio en voluntarios sanos, la administración concomitante de acetato de eslicarbazepina y carbamacepina produjo como resultado una disminución media del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina. En los ensayos clínicos de fase III, la administración concomitante con acetato de eslicarbazepina aumentó el riesgo de reacciones adversas en el sistema nervioso central (diplopía, coordinación anormal, sensación de mareo) de una forma dependiente de la dosis.

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina, lo que puede requerir un ajuste de la dosis.

Digoxina

La administración de digoxina con acetato de eslicarbazepina no mostró interacciones farmacocinéticas significativas.

Warfarina

A pesar de la falta de efecto del acetato de eslicarbazepina sobre la farmacocinética de R-warfarina o sobre la coagulación, debe prestarse atención especial a la monitorización del cociente internacional normalizado (INR) durante las primeras semanas del inicio o finalización del tratamiento concomitante con acetato de eslicarbazepina y warfarina.

Metformina

No existen interacciones significativas entre eslicarbazepina y metformina.

Levonorgestrel y etinilestradiol

La administración simultánea de anticonceptivos orales con estos componentes y acetato de eslicarbazepina lleva a una disminución de la exposición a ambos componentes anticonceptivos y posiblemente a una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales, lo cual aconsejaría a las mujeres en edad fértil la utilización de un método anticonceptivo adecuado [4].

Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción no se conoce totalmente, evidencias experimentales indican que la eslicarbazepina ejerce su actividad antiepiléptica en el lugar 2 del receptor de los canales de sodio activados por voltaje, que estabiliza la forma inactiva del canal de sodio, de manera que previene el retorno al estado activo y, por lo tanto, inhibe la activación neuronal repetitiva. Su afinidad es mucho mayor por el canal de sodio inactivado en comparación con su estado de reposo, lo que sugiere una mayor selectividad en la inhibición de las neuronas de activación rápida frente a las que muestran actividad normal [4,11,12].

Eficacia

La eficacia terapéutica del acetato de eslicarbazepina se ha evaluado como terapia adyuvante en pacientes adultos que presentan crisis parciales refractarias (más de cuatro crisis al mes), pese a recibir tratamiento con uno, dos o hasta tres fármacos antiepilépticos, en un ensayo clínico en fase II y en tres ensayos en fase III aleatorizados, doble ciegos, multicéntricos y controlados con placebo, de 24 semanas de duración (12 de tratamiento de manutención). Los pacientes de los tres ensayos en fase III fueron incluidos posteriormente en estudios de extensión abiertos durante un año. También se ha valorado en los estudios de extensión los efectos del tratamiento a largo plazo con acetato de eslicarbazepina en las escalas de calidad de vida (QUOLIE 31) y en las puntuaciones de la escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) [6].

En un ensayo clínico en fase II [13], doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, se ha evaluado la eficacia del acetato de eslicarbazepina en 143 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria pese al tratamiento con uno o dos fármacos antiepilépticos. Durante 12 semanas, el acetato de eslicarbazepina se ha administrado una o dos veces al día, comenzando por 400 mg/día, incrementándolo a 800 mg/día y posteriormente hasta 1.200 mg/día, en tres intervalos de cuatro semanas. Al final de las 12 semanas de tratamiento, el número de pacientes respondedores fue significativamente mayor en los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día que en el grupo placebo (54% frente a 28%; $p = 0,008$); la diferencia en la tasa de respondedores entre pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina dos veces al día y placebo no ha sido significativa (41% frente a 28%; $p = 0,12$). En pacien-

tes tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día, la reducción en el número de crisis fue significativamente superior con respecto a placebo en los tres intervalos de tratamiento de cuatro semanas de duración. El porcentaje de pacientes libres de crisis en los grupos de administración una vez al día y dos veces al día (24%) en la población por intención de tratar fue significativamente superior frente al placebo (9%) durante el último intervalo de cuatro semanas (dosis de 1.200 mg/día). El acetato de eslicarbazepina se ha tolerado bien globalmente y no se han verificado diferencias relevantes entre los grupos. Basándose en estos resultados, la pauta de una vez al día se ha seleccionado como posología en los subsecuentes estudios en fase III [13].

En cada uno de los tres ensayos en fase III realizados con un diseño similar [6,14-16], aleatorizados, multicéntricos y controlados con placebo, los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina (población por intención de tratar) en dosis de 800 y 1.200 mg/día en una sola toma como terapia adyuvante presentaron un número de crisis significativamente menor a las del grupo placebo durante el período de tratamiento de mantenimiento de 12 semanas. Las dosis de 800 y 1.200 mg administradas una vez al día disminuyeron la mediana de la frecuencia de crisis en un 33-45%, en comparación con el 1-17% objetivado con placebo. Los datos agrupados de los tres ensayos en fase III con acetato de eslicarbazepina como terapia asociada en pacientes con epilepsia parcial refractaria muestran una reducción en el número de crisis significativamente mayor en los pacientes tratados tanto en dosis de 800 como de 1.200 mg/día comparados con los pacientes del grupo placebo ($p < 0,0001$). La tasa de respondedores fue significativamente más elevada en los pacientes que recibieron acetato de eslicarbazepina una vez al día en dosis de 800 mg/día (36%; $p < 0,001$) y 1.200 mg una vez al día (44%; $p < 0,0001$) que con placebo (22%). En cuanto a los fármacos administrados en asociación en estos ensayos, los más frecuentes fueron, en primer lugar, la carbamacepina en un 58% de los casos, el ácido valproico en un 25% y la lamotrigina en un 21%; la eficacia del acetato de eslicarbazepina fue constante en todas las combinaciones de fármacos utilizados.

Los datos de seguimiento a un año obtenidos de las extensiones abiertas de los ensayos anteriores nos muestran la persistencia de su eficacia en este tiempo, así como su buena tolerabilidad. La mediana de la dosis en estos casos fue de 800 mg, con un intervalo de 400-1.600 mg. La mayor parte de los pacientes recibieron dos o más fármacos antiepilépticos de forma asociada, siendo los más frecuen-

tes: carbamacepina, ácido valproico, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, clobazam y fenitoína, por este orden. Entre las semanas 41 y 52, las tasas de respondedores en los tres ensayos en extensión en abierto fueron del 53%, 42% y 56%. Los porcentajes de pacientes libres de crisis se incrementaron en el tiempo hasta el 12,5%, 11% y 18% entre las semanas 41 y 52 [6,17-19].

En las poblaciones por intención de tratar en las extensiones abiertas de los ensayos en fase III se evaluó la calidad de vida de los pacientes mediante el QUOLIE 31 y la MADRS; se observó una mejoría significativa de ambos tras un año de tratamiento con acetato de eslicarbazepina, siendo los ítems que se incrementan de forma más significativa en todos los estudios en el QUOLIE 31 los relacionados con 'calidad de vida global', 'actividad de las crisis epilépticas', 'efectos secundarios de los fármacos' y 'puntuación global'. En cuanto a la escala MADRS, además de la mejoría en la puntuación global, las respuestas a 'tristeza aparente', 'incapacidad para sentir' y 'pensamientos pesimistas' mejoraron de forma significativa en los tres estudios [17,20,21].

Seguridad y tolerabilidad

Los resultados de tolerabilidad de acetato de eslicarbazepina en los ensayos clínicos, en terapia asociada con hasta tres fármacos antiepilépticos en adultos con epilepsia refractaria, muestran que, en general, el fármaco se tolera bien. Los efectos adversos referidos con una mayor frecuencia en los ensayos clínicos en fase III y en un ensayo en fase II fueron: mareos, somnolencia, cefalea, náuseas, visión doble y vómitos. Se consideraron como efectos adversos muy frecuentes: mareos y somnolencia; frecuentes: cefaleas, coordinación anormal, trastornos de la atención, temblor, visión doble, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga y alteración de la marcha. La incidencia de efectos adversos se correlaciona claramente con la dosis, pero en la mayoría de los pacientes suelen ser de tipo leve a moderado [13-16].

El porcentaje de efectos adversos que da lugar al abandono del tratamiento osciló entre el 4-27% de los pacientes en tratamiento con el fármaco y el 3-7% de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observaron efectos adversos graves en el 0-6% de los pacientes en tratamiento con eslicarbazepina y en el 0-4% de los pacientes en tratamiento con placebo. El efecto adverso que con mayor frecuencia llevó a la retirada del fármaco en los pacientes en tratamiento con eslicarbazepina fue el mareo, y el

porcentaje de pacientes a los que se les retiró fue claramente dependiente de la dosis [14-16].

Se objetivó hiponatremia en cuatro pacientes en tratamiento con eslicarbazepina (sodio sérico < 125 mM/L). Todos estos pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con carbamacepina en dosis superiores a 1.000 mg/día [6,14-16].

Se observaron erupciones cutáneas en el 1,1% de los sujetos tratados con 800 mg y en el 3,2% con 1.200 mg, en comparación con el 0,7% en los grupos con placebo [6,14-16].

Los efectos adversos referidos con más frecuencia en los estudios de extensión fueron: mareos, cefalea, somnolencia, visión doble, náuseas, vómitos y coordinación anormal [17-19].

Conclusiones

En las últimas décadas disponemos, con la comercialización de múltiples fármacos antiepilépticos (vigabatrina, lamotrigina, topiramato, felbamato, estiripentol, tiagabina, gabapentina, oxcarbazepina, levetiracetam, zonisamida y pregabalina), de una importante ampliación de nuestro arsenal terapéutico en la epilepsia y, al mismo tiempo, salvo escasas excepciones, logramos ventajas farmacocinéticas y mejor tolerabilidad sobre los fármacos antiepilépticos clásicos (fenobarbital, fenitoína, primidona, etosuximida, carbamacepina, ácido valproico, clonazepam y clobazam); todavía existe un porcentaje relativamente elevado de pacientes con farmacoresistencia, lo que ha motivado la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos, de los cuales va a formar parte el acetato de eslicarbazepina, actualmente indicado en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria [7], y que ofrece como ventajas sobre otras carbamidas (carbamacepina y oxcarbazepina) su mejor tolerabilidad, su porcentaje más reducido de interacciones y su vida media más prolongada, que permite su administración en una sola dosis diaria [22,23]. Aunque el perfil de tolerabilidad global es favorable en el contexto de otros anticonvulsivos, su tolerabilidad es todavía mejor si no lo utilizamos de forma asociada con carbamacepina (como se hizo en la mayor parte de los pacientes participantes en los ensayos clínicos revisados).

Ensayos clínicos en curso están investigando el uso potencial de acetato de eslicarbazepina como monoterapia para el tratamiento de pacientes con crisis de inicio parcial, su seguridad y eficacia en niños, y nuevas formulaciones para uso en grupos especiales de pacientes, como los de edad avanzada.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of self-reported epilepsy: United States, 1986-1990. *JAMA* 1994; 272: 1893.
- Elger DC, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
- Gil-Nagel A, Marín H. Lacosamida: una nueva generación en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2011; 52: 159-62.
- Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 88-96.
- Almeida L, Falcão A, Maia J, Mazur D, Gellert M, Soares-da-Silva P. Single-dose and steady state pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1062-6.
- Almeida L, Bialer M, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate. In Shorvon S, Perucca E, Engel J, eds. *The treatment of epilepsy*. 3 ed. Oxford, UK: Blackwell; 2009. p. 485-98.
- Agencia Europea del Medicamento. Zebinix® (acetato de eslicarbazepina): ficha técnica o resumen de las características del producto (actualizado en 2011). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000988/WC500047225.pdf. [05.03.2012].
- Maia J, Almeida L, Falcão A, Soares E, Mota F, Potgieter MA. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 119-30.
- Almeida L, Potgieter JH, Maia J, Porgieter MA, Mota F, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate in patients with moderate hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 267-73.
- McCormack PL, Robinson DM. Eslicarbazepine acetate. *CNS Drugs* 2009; 23: 71-9.
- Mestre T, Ferreira JJ. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 221-9.
- Bonifacio MJ, Sheridan RD, Parada A, Cunha A, Patmore L, Soares-da-Silva P. Interaction of novel anticonvulsant, BIA 2-093, with voltage-gated sodium channels: comparison with carbamazepine. *Epilepsia* 2001; 42: 600-8.
- Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 497-504.
- Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. 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.
- Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 89: 278-85.
- Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 281-7.
- Halász P, Cramer JA, Hodoba D, Członkowska A, Guekht A, Maia J, 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.
- Gabbai A, Ben-Menachem E, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Long-term treatment of partial epilepsy with eslicarbazepine acetate (ESL): results of one-year open-label extension of study BIA-2093-302. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 7): S432-3.
- Lopes-Lima J, Gil-Nagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Long term treatment of partial epilepsy with eslicarbazepine acetate (ESL): results of one-year open-label extension of study BIA-2093-303. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 7): S441-2.
- Hufnagel A, Ben-Menachem E, Gabbai AA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in adults with refractory partial-onset seizures: BIA-2093-302 Study. *Epilepsia* 2009; 50: 104.
- Lopes-Lima J, Gil-Nagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in adults with refractory partial-onset seizures: BIA-2093-303. *Epilepsia* 2009; 50: 106.
- Herranz-Fernández JL. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de las epilepsias. Antiepilepticos de tercera generación. In Organización Médica Colegial, eds. *Evidencia científica en epilepsia. Manual de actuación*. Madrid: IM&C; 2010. p. 125-35.
- Landmark CH, Johannessen SI. Eslicarbazepine acetate. In Panayiotopoulos CP, ed. *Atlas of epilepsies*. London: Springer-Verlag; 2010. p. 1737-9.

Eslicarbazepine acetate: a novel therapeutic alternative in the treatment of focal seizures

Summary. Epilepsy is one of the most common neurological diseases. In recent years an important number of drugs have been added to the therapeutic options we have available to us. With the aim of offering an optimal clinical effectiveness, the mechanisms of action or chemical structures of the antiepileptic drugs recently introduced onto the market have been modified with respect to the first, so-called classical or conventional, antiepileptics. Eslicarbazepine acetate belongs to this group of recently incorporated pharmaceuticals and is a novel single daily dose voltage-gated sodium channel blocker, which acts selectively in groups of rapid-activation neurons. It has been approved for indication in associated therapy in adults with partial onset seizures, with or without secondary generalisation. It is widely metabolised to eslicarbazepine and, to a lesser extent, to R-licarbazepine and oxcarbazepine. In 800 mg and 1200 mg doses it has been shown to bring about a significant reduction in a high percentage of patients with refractory epilepsy in simultaneous treatment with up to three antiepileptic drugs, and this effectiveness is maintained in open follow-up studies lasting up to a year. It is generally speaking well-tolerated; most of the adverse side-effects range in intensity from mild to moderate, and the percentage of patients who withdraw from treatment for this reason is low. Eslicarbazepine acetate is an alternative treatment in associated therapy in patients with partial epilepsy who do not respond adequately to treatment in monotherapy.

Key words. Antiepileptic drugs. Epilepsy. Eslicarbazepine acetate. Eslicarbazepine. Oxcarbazepine. Refractory epilepsy. S-licarbazepine.