

# Seguridad de Eslicarbazepina Adyuvante en Niños con Convulsiones Focales

*Los resultados del presente análisis post hoc con datos de dos estudios, confirman la seguridad y tolerabilidad de la eslicarbazepina para el tratamiento adyuvante de las convulsiones focales en niños de 4 a 17 años. El perfil de seguridad fue similar al referido en adultos; en las poblaciones pediátricas no aparecieron efectos adversos inesperados.*



**Fuente:** Journal of Child Neurology 35(4):265-273

**Título original:** Safety and Tolerability of Adjunctive Eslicarbazepine Acetate in Pediatric Patients (Aged 4-17 Years) With Focal Seizures

**Autores:** Mintz M, Pina-Garza J, Grinnell T y colaboradores

**Institución:** Center for Neurological and Neurodevelopmental Health (CNNH), New Jersey; Centennial Children's Hospital, Nashville, EE.UU.

## Introducción

El acetato de eslicarbazepina (ESL) es una de las opciones terapéuticas posibles para el tratamiento de la epilepsia en niños, una enfermedad frecuente. El fármaco se comercializa en comprimidos fácilmente triturables que se ingieren una vez por día; es eficaz para el tratamiento de las convulsiones de inicio focal (parcial). Cinco estudios de fase III mostraron que el ESL es eficaz y se tolera bien en adultos de 18 años o más con convulsiones focales; el fármaco ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos. La Ley de Equidad en Investigación Pediátrica (*Pediatric Research Equity Act*) requiere que todas las solicitudes de aprobación de fármacos por la FDA incluyan una valoración pediátrica. Según los análisis realizados por la FDA, la *University of Maryland* y el *Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation*, las interacciones entre la exposición y la respuesta se consideran equivalentes en adultos y niños de 4 años o más con convulsiones focales.

Para la aprobación de agentes por la FDA para el tratamiento de niños con convulsiones focales, por extrapolación de la eficacia, los fármacos antiepilépticos (FAE) deben reunir 3 criterios: indicación aprobada en adultos con convulsiones focales; análisis que demuestren propiedades farmacocinéticas equivalentes, en adultos y niños, de modo de garantizar la seguridad y la eficacia en la población

pediátrica, y disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo para niños de 4 años o más.

Los datos en conjunto de dos estudios clínicos europeos a doble ciego, con extensiones abiertas, de ESL como terapia adyuvante en pacientes de 2 a 18 años con convulsiones focales, motivaron la aprobación de este FAE en niños  $\geq 4$  años. En el presente análisis *post hoc* se refieren los datos globales de tolerabilidad y seguridad para el ESL, según la edad o el peso, como terapia adyuvante en pacientes de 4 a 17 años con convulsiones focales.

### **Pacientes y métodos**

El estudio 208 (parte 1) fue una investigación de fase II, aleatorizada, a doble ciego, controlada con placebo, de 12 semanas; el objetivo principal fue determinar los efectos cognitivos de la terapia adyuvante con ESL en pacientes de 6 a 16 años con  $\geq 2$  convulsiones focales en el mes previo al reclutamiento. Fue requisito que los pacientes presentaran un coeficiente intelectual  $\geq 70$ . Al final del período basal, los participantes fueron aleatoriamente asignados (1:2) a tratamiento a doble ciego con ESL o placebo, agregados a la terapia de base con 1 o 2 FAE, aunque el uso de oxcarbazepina (OXC) fue un criterio de exclusión. La dosis de ESL se ajustó progresivamente a la dosis máxima de 30 mg/kg/día en el transcurso de 4 semanas; la dosis máxima diaria durante la fase de mantenimiento de 8 semanas fue de 1200 mg diarios. Se permitió el tratamiento de rescate con benzodiazepinas. Los pacientes pudieron ingresar en una fase abierta de extensión de un año (parte 2) y, luego, en una de dos años (parte 3).

El estudio 305 (parte 1) de fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, de 18 semanas, tuvo por finalidad determinar la eficacia y la seguridad del ESL en pacientes de 2 a 18 años con  $\geq 4$  convulsiones focales en el mes previo al reclutamiento. Se incluyeron individuos tratados previamente con  $\leq 3$  FAE en la dosis máxima tolerada, durante 1 mes como mínimo, sin control satisfactorio de las convulsiones, y tratados en el momento del estudio con 1 o 2 FAE. Las dosis de los FAE de base debían haberse mantenido estables durante el período basal de 8 semanas, luego del cual los pacientes fueron aleatoriamente asignados (1:1) a placebo o ESL (suspensión oral en los niños  $\leq 6$  años, y comprimidos, en los niños  $> 7$  años). El uso concomitante de OXC fue un criterio de exclusión. La dosis de ESL se ajustó progresivamente hasta la dosis deseada de 20 mg/kg/día en el transcurso de 6 semanas; los pacientes con respuesta terapéutica y perfil aceptable de tolerabilidad, continuaron el tratamiento con 20 mg/kg/día (o lo aumentaron a 30 mg/kg/día cuando la eficacia no fue la esperada) durante la fase de mantenimiento de 12 semanas. Se permitió el tratamiento de rescate con benzodiazepinas  $\leq 2$  veces por semana. Los pacientes pudieron permanecer en una fase de extensión abierta de un año de duración (parte 2), en 2 fases adicionales de un año cada una (partes 3 y 4) y en una última fase de extensión de 2 años (parte 5).

En el presente estudio se analizaron los datos de seguridad de la fase a doble ciego, para pacientes de 4 a 17 años, en la parte 1 de los estudios 208 y 305. Se evaluaron los efectos adversos debidos al tratamiento (EADT), los efectos adversos graves (EAG) y los EADT que motivaron la interrupción del protocolo; los EADT y los EAG se categorizaron según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Se consideraron subgrupos por peso (11 a 21, 22 a 31, 32 a 38 y  $> 38$  kg) y por edad (4 a 6, 7 a 11 y 12 a 17 años).

## Resultados

La población global de seguridad abarcó 362 pacientes (160 en el grupo placebo y 202 en el grupo de ESL (123 del estudio 208 y 239 del estudio 305). Se excluyeron 24 pacientes < 4 años; ningún enfermo en los análisis tenía más de 17 años. Las características demográficas y clínicas basales fueron comparables en los grupos de ESL y placebo. Los FAE utilizados con mayor frecuencia como tratamiento de base fueron el ácido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina, el topiramato y el levetiracetam.

Los pacientes del grupo de ESL del estudio 305 utilizaban, al inicio, más FAE (1 y 2 FAE en el 15.1% y 74.8%, respectivamente, en comparación con 51.8% y 47%, en el mismo orden, en el estudio 208). La frecuencia basal de convulsiones también fue más alta (en el estudio 305: 54.4 episodio en promedio, en comparación con 13.9 entre los enfermos asignados a ESL en el estudio 208). La dosis promedio diaria de ESL fue más alta en el estudio 208 (820.1 mg/día), en comparación con el estudio 305 (714.2 mg/día). La mediana de la exposición a ESL en la fase a doble ciego fue de 147 y 112 días en los estudios 305 y 208, respectivamente.

### *EADT*

Al inicio, la incidencia de efectos adversos en pacientes posteriormente asignados a ESL fue más alta, respecto de la de los enfermos que luego recibieron placebo (32.2% y 20.6%, respectivamente); el fenómeno se observó en ambos estudios (estudio 208: ESL, 18.1%; placebo, 12.5%; estudio 305: ESL, 42.0%; placebo, 23.3%). Los efectos adversos basales de mayor frecuencia (incidencia  $\geq$  2%, luego del redondeo al porcentaje global más cercano) en los enfermos posteriormente asignados a ESL fueron la rinofaringitis (ESL, 5.4%; placebo, 3.1%), las cefaleas (ESL, 3.0%; placebo, 2.5%), la hipertermia (ESL, 2.0%; placebo, 2.5%) y la faringitis (ESL, 2.0%; placebo, 1.3%).

Durante la fase de terapia a doble ciego, la incidencia global de EADT fue similar en los grupos de ESL (67.8%) y placebo (65.6%), en general, como también en la mayoría de los subgrupos definidos por peso corporal o edad, con excepción del subgrupo de 11 a 21 kg, en el cual la incidencia de EADT fue más del 10% más alta entre los pacientes asignados a ESL, respecto de los niños que recibieron placebo (ESL, 82.6%; placebo, 69.2%); sin embargo, la cantidad de pacientes con este peso fue reducida (ESL, n = 23; placebo, n = 26). Se comprobó una diferencia relativamente pronunciada en la incidencia de efectos adversos al inicio entre los grupos (ESL, 34.8%; placebo, 19.2%). Otra excepción fue el subgrupo de 7 a 11 años, en el cual la incidencia de EADT fue más del 10% más alta en el grupo de ESL, respecto del grupo placebo (75% y 63.1%), respectivamente. En conjunto, los datos mostraron que la incidencia global de EADT fue más alta en los subgrupos de enfermos de menos edad, en comparación con los pacientes de 12 a 17 años, pero en el grupo de 4 a 6 años se incluyó un número reducido de participantes. En general, las diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos durante la fase a doble ciego fueron menos pronunciadas que durante el período basal.

Los EADT durante la fase a doble ciego fueron las cefaleas, la somnolencia, los vómitos y la diplopía; la mayoría de ellos fue de intensidad leve a moderada. La incidencia de EADT graves fue numéricamente más alta en el grupo de ESL (8.9%), en comparación

con el grupo placebo (6.3%). Las convulsiones parciales (ESL, 3.0%; placebo, 1.3%) y el estado epiléptico (ESL, 1.5%; placebo, 0.6%) fueron los EADT graves más frecuentes en el grupo de ESL. La incidencia de EADT, en general e individuales, no aumentó en relación con la dosis diaria de ESL para ninguno de los subgrupos por peso.

#### *EAG y EADT que motivaron la interrupción del tratamiento*

La incidencia global de EAG y de EADT que motivaron la interrupción del protocolo fue numéricamente más alta en el grupo de ESL, respecto del grupo placebo. En el estudio 208, los EAG fueron infrecuentes con ESL (3 de 83; 3.6%); se registraron 3 EAG: insuficiencia de la válvula mitral (n = 1), diabetes (n = 1) y estado epiléptico (n = 1). El resto de los EAG con ESL se refirieron en el estudio 305 (17 de 119; 14.3%). Se observaron EAG en el 5% de los pacientes en el grupo placebo de los estudios 208 y 305.

En la mayoría de los subgrupos por peso, las incidencias de EAG y de EADT que motivaron la interrupción del protocolo fueron más altas en el grupo de ESL, en comparación con el grupo placebo; no se comprobó una relación franca o constante entre el peso y la aparición de efectos adversos.

La incidencia de EAG entre los enfermos tratados con ESL, respecto de placebo, fue más alta en los subgrupos de 4 a 6 años y de 7 a 11 años, pero similar en los dos grupos en los pacientes de 12 a 17 años (ESL, 9.5%; placebo, 9.1%). La mayor diferencia en la incidencia de EAG entre los grupos de ESL y placebo se observó en el subgrupo de 4 a 6 años, pero debido al número reducido de pacientes en este subgrupo de edad, los resultados deberán ser confirmados. La incidencia de EADT que motivaron la interrupción del protocolo fue numéricamente más alta con ESL, respecto de placebo, en todos los subgrupos de edad, y generalmente más alta en los pacientes más jóvenes. Un paciente tratado con ESL falleció en el día 55 del estudio 305 como consecuencia de convulsiones en clúster (causa de la muerte); el enfermo también presentó edema cerebral, bronconeumonía y hernia de las amígdalas cerebelosas; las convulsiones se consideraron no relacionadas con el tratamiento (investigador) o posiblemente relacionadas (patrocinante).

#### *Efectos adversos de interés especial*

La dermatitis alérgica (ESL, 3.0%; placebo, 0.6%) y los exantemas (ESL, 1.0%; placebo, 1.3%) fueron los EADT cutáneos más frecuentes en pacientes asignados a ESL. El síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por su sigla en inglés) surgió en un paciente tratado con ESL. No se refirió ningún caso de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Se comprobó hiponatremia (no como EADT) en un paciente tratado con ESL, con concentración plasmática de sodio  $\leq 125$  mEq/l. Se registraron descensos de los niveles plasmáticos de sodio  $> 10$  mEq/l desde el inicio en 3 pacientes tratados con ESL (1.5%) y en un enfermo asignado a placebo (0.6%). El hipotiroidismo fue infrecuente en los dos grupos (ESL, 1%; placebo, 0.6%). Se comprobaron citopenias en el 2% de los enfermos asignados a ESL (neutropenia, 1.5%; anemia, 0.5%), pero ningún caso en el grupo placebo.

La incidencia global de exacerbaciones de las convulsiones fue similar en los dos grupos de tratamiento (ESL, 8.9%; placebo, 6.3%). La mayoría de los EADT relacionados con exacerbación de las convulsiones ocurrió en el estudio 305 (ESL, 14.3%; placebo,

7.5%), y menos en el estudio 208 (ESL, 1.2%; placebo, 2.5%). Globalmente, los EADT más frecuentes relacionados con exacerbación de la epilepsia fueron las convulsiones parciales (ESL, 4.5%; placebo, 4.4%), las convulsiones (2.5% y 0.6%, en el mismo orden) y el estado epiléptico (2% y 0.6%, respectivamente). Los EADT relacionados con disfunción cognitiva (amnesia, agresión, estado confusional, bradifrenia, anormalidades cognitivas y trastornos de la atención) fueron infrecuentes, y todos surgieron en el estudio 305. Los EADT psiquiátricos o relacionados con suicidio (agitación, comportamiento anómalo, ansiedad, insomnio y cambios en el estado de ánimo) también fueron infrecuentes. Un paciente tratado con ESL presentó agresión.

### **Conclusión**

Los resultados del presente análisis *post hoc* con datos de dos estudios confirman la seguridad y tolerabilidad del ESL para el tratamiento adyuvante de las convulsiones focales en niños de 4 a 17 años. El perfil de seguridad fue similar al referido en adultos; en las poblaciones pediátricas no aparecieron efectos adversos inesperados.