

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eslikarbazepinacetat Mylan 800 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do skoraj bela, bikonveksna tableta v obliki kapsule z zaobljenimi robovi, z vtisnjeno oznako 'M' na levi strani merilne črte in oznako 'E' na desni strani merilne črte na eni strani tablete, ter oznako '800' na drugi strani tablete. Velika je približno 18,95 mm x 9,75 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan je indicirano za:

- samostojno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih z na novo diagnosticirano epilepsijo,
- dodatno zdravljenje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan se lahko jemlje kot samostojno zdravljenje ali doda k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan (polovica tablete), katerega je po enem ali dveh tednih potrebno povečati do 800 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan (eno in pol tablete). Nekateri bolniki z režimom samostojnega zdravljenja imajo lahko večjo korist pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje odmerka pri starejši populaciji ni potrebno, če delovanje ledvic ni moteno. Zaradi zelo malo podatkov pri starejših bolnikih z režimom samostojnega zdravljenja z odmerkom 1.600 mg ta odmerek za to populacijo ni priporočljiv.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov, odraslih in otrok, starih več kot 6 let, z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30\text{--}60$ ml/min: začetni odmerek 200 mg (ali 5 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno ali 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) vsak drugi dan 2 tedna, nato 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 6 let

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/kg/enkrat dnevno. Odmerek je možno v tedenskih ali dvotedenskih intervalih povečevati po 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, odvisno od odziva posameznika. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.1). Za otroke, ki potrebujejo odmerke, nižje od 400 mg (polovico tablete), ali ki ne morejo pogoltniti tablet, so lahko na voljo druge jakosti/farmacevtske oblike eslikarbazepina.

Otroci s telesno maso ≥ 60 kg

Otroci s telesno maso 60 kg ali več morajo prejeti enak odmerek kot odrasli.

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata pri otrocih, starih 6 let in manj, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, ali po navodilih razpoloviti, s kozarcem vode.

Menjava farmacevtske oblike

Ker primerljivi podatki o biološki razpoložljivosti zdravila Eslikarbazepinacetat Mylan za katerokoli drugo farmacevtsko obliko, npr: suspenzijo, in obratno, niso na voljo, je treba menjavo farmacevtske oblike pri bolniku narediti previdno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbamazepin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Bolezni živčnega sistema

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Če je treba uporabo zdravila Eslikarbazepinacetat Mylan prekiniti, je to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Kožne reakcije

Pri 1,2 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so eslikarbazepinacetat prejemali v kliničnih študijah, se je kot neželen učinek pojavil izpuščaj. Pri bolnikih, ki so jemali eslikarbazepinacetat, so poročali o primerih urtikarije in angioedema. Angioedem v povezavi s preobčutljivostnimi/anafilaktičnimi reakcijami, povezanimi z laringealnim edemom, je lahko smrten. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan takoj prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje. V obdobju trženja so pri zdravljenju z eslikarbazepinacetatom poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne. Pri predpisovanju je treba bolnike seznanimi z znaki in simptomi ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (skladno s potrebami). Če so se pri bolnikih razvile te reakcije, se pri njih zdravljenja z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan ne sme več ponovno začeti.

Alel HLA-B* 1502 – pri populaciji Han kitajske, tajske ali druge azijske narodnosti

Pokazalo se je, da je prisotnost HLA-B* 1502 pri posameznikih Han kitajske ali tajske narodnosti, ki prejemajo karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Kemična struktura eslikarbazepinacetata je podobna kot pri karbamazepinu, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, tveganje za SJS tudi po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom. Prevalenca nosilcev HLA-B*1502 je približno 10 % populacije Han kitajske in tajske narodnosti. Če je le mogoče, je treba pri posameznikih teh narodnosti opraviti presejalni pregled za ta alel, preden se začnejo zdraviti s karbamazepinom ali sorodnimi učinkovinami. Če so testi pri bolnikih tega porekla pozitivni za alel HLA-B*1502, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so

pričakovane koristi večje od tveganj.

Zaradi prevalence tega alela pri drugih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % na Filipinih in v Maleziji) je potrebno razmisliti o genskem testiranju prisotnosti HLA-B*1502 pri populaciji, kjer obstaja tveganje.

Alel HLA-A*3101 - pri populacijah evropskega porekla in populacijah japonske narodnosti

Nekateri podatki nakazujejo, da je HLA-A*3101 povezan z večjim tveganjem kožnih neželenih učinkov, ki jih povzroči karbamazepin, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo (DRESS) ali manj hudo akutno generalizirano eksantematozno pustulozo in makulopapularnim izpuščajem pri populacijah evropskega porekla in japonske narodnosti.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se pri različnih etničnih populacijah močno razlikuje. Prevalenca alela HLA-A*3101 je med 2 in 5 % pri evropski populaciji in približno 10 % pri populaciji japonske narodnosti. Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za kožne reakcije, ki jih povzroči karbamazepin (običajno manj resne) od 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri potomcih evropskega porekla, medtem ko lahko njegova odsotnost tveganje zmanjša s 5,0 % na 3,8 %.

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za presejalni pregled za HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami.

Pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla, za katere je znano, da so pozitivni za alel HLA-A*3101, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj.

Hiponatriemija

Pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmozpresin, karbamazepin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in med njim preveriti raven natrija. Raven natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba raven natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo eslikarbazepinacetata prekiniti.

Interval PR

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerki pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je kliničnih podatkov malo, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro eslikarbazepinacetat uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

Zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4 (npr. simvastatin). Zato bo pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom morda treba povečati odmerke zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan treba prilagoditi odmerke, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerke eslikarbazepinacetata povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene učinke: diplopija, nenormalna koordinacija in omotica. Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerke eslikarbazepinacetata povečati in odmerke fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali

interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramata

V študiji pri zdravih osebah sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Okskarbazepin

Sočasna uporaba eslikarbazepinacetata z okskarbazepinom ni priporočljiva, saj lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom v odmerku 1.200 mg enkrat dnevno je prišlo do povprečnega znižanja sistemske izpostavljenosti za 36–39 % pri zdravih preskušancih. Mehanizem tega znižanja ni znan, možno pa je, da je posledica same motnje v delovanju transporterjev za rosvastatin ali pa v kombinaciji z indukcijo presnove rosvastatina. Ker je povezava med izpostavljenostjo in delovanjem zdravila nejasna, se priporoča spremljanje odziva na zdravljenje (npr. kontrola koncentracije holesterola v krvi).

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali

prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamino-oksidad (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo razširjenost malformacij dva- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevralne cevi. Kombinirano zdravljenje z antiepileptiki je lahko povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije kot samostojno zdravljenje, zato je pomembno uporabiti samostojno zdravljenje, kadar koli je mogoče. Ženske, pri katerih obstaja verjetnost, da bodo zanosile, in ženske v rodni dobi, se morajo posvetovati s specialistom. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba potrebo po zdravljenju epilepsije znova oceniti. Zdravljenje z antiepileptiki se ne sme prekiniti nenadoma, saj to lahko povzroči prebojne epileptične napade, ki imajo lahko resne posledice za mater in otroka.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Eslikarbazepinacetat ima neželeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte Plodnost). Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Eslikarbazepinacetat Mylan znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat/presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o učinkih eslikarbazepinacetata na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Eslikarbazepinacetat Mylan ima blag do zmern vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah (dodatno zdravljenje in samostojno zdravljenje) so z eslikarbazepinacetatom zdravili 2.434 bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (1.983 odraslih bolnikov in 451 pediatričnih bolnikov), od katerih je 51 % imelo neželene učinke.

Neželeni učinki so bili navadno blagi do zmerni, pojavljali pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

Tveganja, ki so jih ugotovili za eslikarbazepinacetat, so pretežno od odmerka odvisni neželeni učinki, ki so značilni za to skupino zdravil. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih študijah dodatnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z epilepsijo in v z zdravilom kontrolirani študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali eslikarbazepinacetat s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so bili omotica, zaspanost, glavobol in navzea. Pogostnost večine neželenih učinkov je bila < 3 % pri preskušancih v kateri koli terapevtski skupini.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z eslikarbazepinacetatom poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani z eslikarbazepinacetatom povezani neželeni učinki v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Zaradi zdravljenja nastali neželeni učinki, povezani z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan, v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija, zmanjšan apetit	neravnovesje elektrolitov, dehidracija, hipokloremija	
Psihiatrične motnje		insomnija	psihotična motnja, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/ hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, anksioznost	

Bolezni živčevja	omotica, somnia	glavobol, motnje pozornosti, tremor, ataksija, motnje ravnotežja	nenormalna koordinacija, motnje spomina, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, cerebralni sindrom, napadi, periferna nevropatija, nistagmus, motnje govora, disartrija, pekoč občutek, parestezija, migrena	
Očesne bolezni		diplopija, zamegljen vid	poslabšanje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica	hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija (vključno s hipertenzivno krizo), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje, hladne okončine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa, bolečina v prsnem košu	

Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, gingivitis, melena, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, motnje v presnovi kosti, mišična šibkost, bolečina v okončinah	
Bolezni sečil			okužba sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji, astenija	slabotnost, mrzlica, periferni edem	

Preiskave		povečanje telesne mase	znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, zvišan krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižana raven kloridov v krvi, zvišana raven osteokalcina, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, zvišane transaminaze	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, toplotne opekline	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni živčevja in očne bolezni

Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejeli karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so opazili naslednje neželene učinke: diplopija (11,4 % oseb, ki so sočasno prejemale karbamazepin, 2,4 % oseb, ki niso sočasno prejemale karbamazepina), nenormalna koordinacija (6,7 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 2,7 % brez sočasne uporabe karbamazepina), in omotica (30,0 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 11,5 % brez sočasne uporabe karbamazepina), glejte poglavje 4.5.

Interval PR

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija).

Neželeni učinki, značilni za to skupino zdravil

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, hude kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom), sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom eslikarbazepinacetatom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s strukturno sorodnima antiepileptikoma karbamazepinom in okskarbazepinom, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem vpliva na presnovo kosti še ni opredeljen.

Pediatrična populacija

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katere so bili vključeni bolniki, stari od 2 do 18 let s parcialnimi napadi (238 bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 189 s placebom), je 35,7 % bolnikov,

zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom, imelo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z eslikarbazepinacetatom, so bili diplopija (5,0 %), somnolenca (8,0 %) in bruhanje (4,6 %).

Profil neželenih učinkov eslikarbazepinacetata je na splošno podoben v vseh starostnih skupinah. V starostni skupini od 6 do 11 let so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri več kot dveh bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, diplopija (9,5 %), somnolenca (7,4 %), omotičnost (6,3 %), konvulzija (6,3 %) in navzea (3,2 %); v starostni skupini od 12 do 18 let pa somnolenca (7,4 %), bruhanje (4,2 %), diplopija (3,2 %) in utrujenost (3,2 %). Varnost zdravila Eslikarbazepinacetat Mylan pri otrocih, starih 6 let ali manj, ni bila ugotovljena.

Varnostni profil eslikarbazepinacetata je bil na splošno podoben med odraslimi in pediatričnimi bolniki, razen agitacije (pogosti, 1,3 %) in bolečine v trebuhu (pogosti, 2,1 %), ki sta bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Omotica, somnolenca, vrtoglavica, astenija, motnje pri hoji, tremor, ataksija, motnje ravnotežja, zamegljen vid, driska in izpuščaji so bili pri otrocih manj pogosti kot pri odraslih. O hiponatriemiji so poročali le pri odrasli populaciji. O alergijskem dermatitisu (občasen, 0,8 %) so poročali le pri pediatrični populaciji.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatrični populaciji, pridobljeni v nezaslepljenih podaljšanih obdobjih študije III. faze, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila. Novih ugotovitev, ki bi vzbujale pomisleke, ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja so primarno povezani z osrednjim živčnim sistemom (CNS) (npr. napadi vseh vrst, epilepsija) in srčnimi boleznimi (npr. srčna aritmija). Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije *in vitro* kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnil v aktivirano stanje in posledično preprečujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinki

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatno zdravljenje so pokazali v štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.703 randomiziranih odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Okskarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg (samo v študijah 301 in 302), 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja (1.581 analiziranih) pogostnosti epileptičnih napadov v študijah III. faze, je 19,3 % za placebo, 20,8 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 35,3 % za eslikarbazepinacetat 1.200 mg na dan.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot samostojnega zdravljenja so dokazali v dvojno slepi, z učinkovino (karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem) kontrolirani študiji, v katero je bilo zajetih 815 randomiziranih odraslih bolnikov z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 800 mg, 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Odmerki primerjalnega zdravila, karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem, so bili 200 mg, 400 mg in 600 mg z odmerjanjem dvakrat na dan. Vsi preskušanci so bili randomizirani v skupino z najnižjo ravno odmerka, in le če je prišlo do epileptičnega napada, so bili razporejeni v skupino z naslednjo ravno odmerka. Od 815 randomiziranih bolnikov je bil 401 bolnik zdravljen z eslikarbazepinacetatom enkrat na dan [271 bolnikov (67,6 %) je ostalo pri odmerku 800 mg, 70 bolnikov (17,5 %) je ostalo pri odmerku 1.200 mg in 60 bolnikov (15,0 %) je bilo zdravljenih z odmerkom 1.600 mg]. V primarni analizi učinkovitosti, v kateri so tiste, ki so opustili zdravljenje, obravnavali kot neodzivne, je bilo v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja v skupini z eslikarbazepinacetatom 71,1 % preskušancev ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov, v skupini s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pa 75,6 % (povprečna razlika v tveganju -4,28 %, 95-% interval zaupanja: [-10,30; 1,74]). Učinek zdravljenja, ki so ga opazili v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja, se je ohranil skozi obdobje enega leta zdravljenja, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 70,3 % bolnikov, zdravljenih s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov (povprečna razlika v tveganju -5,46 %, 95-% interval zaupanja: [-11,88; 0,97]). V analizi neuspešnosti zdravljenja (tveganje za epileptični napad) na osnovi analize časa, ki je pretekel do dogodka (Kaplan-Meierjeva analiza in Coxova regresija), je bila ocena tveganja za epileptični napad po Kaplan-Meierjevi metodi ob zaključku evalvacijskega obdobja 0,06 za karbamazepin in 0,12 za eslikarbazepinacetat, ob preteku enega leta pa se je tveganje dodatno zvišalo na 0,11 za karbamazepin in 0,19 za eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Po enem letu je bila verjetnost, da preskušanec izstopi iz študije zaradi neželenih učinkov ali

pomanjkanja učinkovitosti, 0,26 za eslikarbazepinacetat in 0,21 za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem. Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot prehoda na samostojno zdravljenje so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih kontroliranih študijah pri 365 odraslih bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Deleži preskušancev brez napadov v celotnem 10-tedenskem obdobju samostojnega zdravljenja so bili 7,6 % (1.600 mg) in 8,3 % (1.200 mg) v eni študiji, ter 10,0 % (1.600 mg) in 7,4 % (1.200 mg) v drugi študiji.

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri parcialnih epileptičnih napadih pri starejših bolnikih so ocenili v eni nenadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov, z 72 starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let). Podatki kažejo, da je incidenca neželenih učinkov v tej populaciji (65,3 %) podobna kot pri splošni populaciji, vključeni v dvojno slepe študije o epilepsiji (66,8 %). Najpogostejši posamični neželeni učinki so bili omotica (12,5 % oseb), somnolenca (9,7 %), utrujenost (8,3 %), konvulzije (8,3 %), hiponatriemija (8,3 %), nazofaringitis (6,9 %) in okužba zgornjih dihal (5,6 %). 26-tedensko obdobje zdravljenja je zaključilo skupaj 50 od 72 oseb, ki so študijo začele, kar ustreza stopnji zadržanja 69,4 % (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri starejših). Podatkov pri starejši populaciji na režimu samostojnega zdravljenja je malo. V študiji samostojnega zdravljenja je bilo z eslikarbazepinacetatom zdravljenih le nekaj preskušancev, starejših od 65 let ($N = 27$).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri otrocih s parcialno epilepsijo so ocenili v eni študiji faze II pri otrocih, starih od 6 do 16 let ($N = 123$) in eni študiji faze III pri otrocih, starih od 2 do 18 let ($N = 304$). Obe študiji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom, z obdobjem vzdrževanja 8 tednov (študija 208) oz. 12 tednov (študija 305). Študija 208 je zajemala 2 dodatni poznejši dolgotrajni nezaslepljeni podaljšani obdobji (1 leto v II. delu in 2 leti v III. delu) in študija 305 je zajemala 4 poznejša dolgotrajna nezaslepljena podaljšana obdobja (1 leto v II., III. in IV. delu ter 2 leti v V. delu). Eslikarbazepinacetat so testirali v odmerku 20 in 30 mg/kg/dan, do največ 1.200 mg/dan. Ciljni odmerek je bil 30 mg/kg/dan v študiji 208 in 20 mg/kg/dan v študiji 305. Odmerke je bilo možno prilagajati na podlagi prenašanja in odziva na zdravljenje. V dvojno slepem obdobju študije faze II je bila ocenitev učinkovitosti sekundarni cilj. Povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov (LS) v standardizirani pogostnosti napadov od izhodišča do vzdrževalnega obdobja je bilo značilno ($p < 0,001$) večje z eslikarbazepinacetatom (-34,8 %) v primerjavi s placebom (-13,8 %). 42 bolnikov (50,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 10 bolniki (25,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 -% zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo značilno razliko ($p = 0,009$).

V dvojno slepem obdobju študije faze III je bilo povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov z eslikarbazepinacetatom (-18,1 % glede na izhodišče) drugačno kot za placebo (-8,6 % glede na izhodišče), a ne statistično značilno ($p = 0,2490$). 41 bolnikov (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s 40 bolniki (31,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 % zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo neznačilno razliko ($p = 0,9017$). Analize podskupin post-hoc za študijo faze III so izvedli stratificirano po starosti in nad 6 let ter za odmerek. Pri otrocih, starih nad 6 let, je bilo odzivnih 36 bolnikov (35,0 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 29 bolniki (30,2 %) v skupini s placebom ($p = 0,4759$), in povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov je bilo večje v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s placebom (-24,4 % v primerjavi z -10,5 %); vendar razlika 13,9 % ni bila statistično značilna ($p = 0,1040$). Skupaj 39 % bolnikov v študiji 305 je bilo titriranih do največjega možnega odmerka (30 mg/kg/dan). Med njimi je bilo po izključitvi bolnikov, starih 6 let ali manj, v skupini z eslikarbazepinacetatom odzivnih 14 bolnikov (48,3 %) in v skupini s placebom 11 bolnikov (30,6 %) ($p = 0,1514$). Čeprav je bila robustnost teh post-hoc analiz podskupin omejena, podatki kažejo na od starosti in odmerka odvisno zvečanje učinkovitosti.

V poznejšem 1-letnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju (II. del) študije III. faze (nabor ITT N = 225) je bila skupna stopnja odziva 46,7 % (ki je enakomerno naraščala od 44,9 % (1.-4. teden) do 57,5 % (> 40. teden)). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 6,1 (ki se je znižala s 7,0 (1.-4. teden) na 4,0 (> 40. teden), kar pomeni mediano relativno spremembo -46,7 % v primerjavi z izhodiščnim obdobjem). Mediana relativna sprememba je bila večja v skupini, ki je prej prejela placebo (-51,4 %), kot v skupini, ki je prej prejela eslikarbazepinacetat (-40,4 %). Delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščem je bil 14,2 %.

V poznejših 3 nezaslepljenih podaljšanih obdobjih (nabor ITT N = 148) je bila splošna stopnja odziva 26,6 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V (tj. zadnjimi 4 tedni II. dela). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 2,4 (kar pomeni mediano relativno spremembo -22,9 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V). Splošno mediano relativno zmanjšanje v I. delu je bilo večje pri bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom (-25,8 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom (-16,4 %). Skupni delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V je bil 25,7 %.

Od 183 bolnikov, ki so dokončali I. in II. del študije, je bilo 152 bolnikov vključenih v III. del. Od teh je 65 bolnikov prejelo eslikarbazepinacetat in 87 bolnikov placebo v dvojno slepem delu študije. 14 bolnikov (9,2 %) je dokončalo nezaslepljeno zdravljenje z eslikarbazepinacetatom do vključno V. dela. Najpogostejši razlog za izstop v katerem koli delu študije je bila zahteva sponzorja (30 bolnikov v III. delu [19,7 % bolnikov, ki so vstopili v III. del], 9 bolnikov v IV. delu [9,6 % bolnikov, ki so vstopili v IV. del] in 43 bolnikov v V. delu [64,2 % bolnikov, ki so vstopili v V. del]).

Ob upoštevanju omejitev nekontroliranih podatkov iz nezaslepljenega dela velja, da se je dolgoročni odziv na eslikarbazepinacetat v nezaslepljenih delih študije na splošno ohranil.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost C_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z efektivnim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline

z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

Eslikarbazepin je šibak induktor encima CYP3A4 in zaviralno deluje na CYP2C19 (kot je navedeno v poglavju 4.5).

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago indukcijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost/nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepinacetata linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri odraslih bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih, odraslih in otrocih, starih nad 6 let, s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Eslikarbazepinacetat Mylan priporočeno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri otrocih, starih od 2 do 6 let, se uporaba eslikarbazepinacetata ne priporoča. V tej starosti intrinzična dejavnost procesa izločanja še ni dozorela.

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

Pediatrična populacija

Podobno kot pri odraslih se eslikarbazepinacetat obširno pretvori v eslikarbazepin. Ravni eslikarbazepinacetata v plazmi po peroralni uporabi običajno ostanejo pod ravniyo kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina nastopi 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Pokazalo se je, da ima telesna masa učinek na razdelitveni volumen in očistek. Tudi vloge starosti, neodvisno od telesne mase, na očistek eslikarbazepinacetata ni bilo možno izključiti, zlasti ne v najmlajši starostni skupini (2 do 6 let).

Otroci, stari 6 let ali manj let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so v podskupini otrok, starih od 2 do 6 let, potrebni odmerki 27,5 mg/kg/dan in 40 mg/kg/dan, da se dosežejo izpostavljenosti, enakovredne terapevtskim odmerkom 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let.

Otroci, stari več kot 6 let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so primerljivo izpostavljenost eslikarbazepinu opazili pri odmerkih eslikarbazepinacetata med 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let, ter pri 800 mg in 1200 mg enkrat dnevno pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije pri mladih živalih

V študijah pri ponavljajočih odmerkih pri mladih psih je bil profil toksičnosti primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih. V 10-mesečni študiji so pri velikih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, manjših od kliničnih stopenj izpostavljenosti eslikarbazepinu pri otrocih, pri samicah opazili zmanjšanje vsebnosti kostnih mineralov, kostnega predela in/ali mineralne gostote kosti v ledvenih vretencih in/ali stegenici.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganjih samicah so opazili vpliv na plodnost; zmanjšanje implantacij in živih embrijev so opazili v študiji plodnosti pri miših, kar lahko kaže tudi na učinek na plodnost pri ženskah, vendar števila rumenih telesc niso ocenjevali. Eslikarbazepinacetat ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, a je pri miših izzval nenormalnosti okostja. V študijah embriotoksičnosti pri miših, podganah in kuncih so opazili zakasnitev okostenitve, zmanjšano maso fetusa, zvečanje manjših nenormalnosti okostja in drobvoja. Zakasnitev

spolnega razvoja generacije F1 so opazili v peri-/postnatalnih študijah pri miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
povidon
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 24 mesecev

Plastenke: 24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC-aluminija, vloženi v škatle, ki vsebujejo 20, 20 x 1, 30 ali 30 x 1 tablet.
Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko (PP) zaporko, s sušilnim sredstvom, ki vsebujejo 30 ali 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02699/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

13. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.07.2020