

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eslibon 200 mg tablety
Eslibon 400 mg tablety
Eslibon 600 mg tablety
Eslibon 800 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 200 mg.

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 400 mg.

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 600 mg.

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 800 mg.

200mg: Pomocné látky se známým účinkem: sodík 0,52 mg.

400 mg: Pomocné látky se známým účinkem: sodík 1,03 mg.

600 mg: Pomocné látky se známým účinkem: sodík 1,55 mg.

800 mg: Pomocné látky se známým účinkem: sodík 2,06 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Eslibon 200 mg tablety

Bílé až téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, dlouhé přibližně 11,8 mm a tloušťkou přibližně 3,9 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Eslibon 400 mg tablety

Bílé až téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, dlouhé přibližně 15,0 mm a tloušťkou přibližně 4,9 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Eslibon 600 mg tablety

Bílé až téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, dlouhé přibližně 17,0 mm a tloušťkou přibližně 5,7 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Eslibon 800 mg tablety

Bílé až téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, dlouhé přibližně

18,9 mm a tloušťkou přibližně 6,1 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Eslibon je indikován jako:

- monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých s nově diagnostikovanou epilepsií;
- přídatná léčba u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Eslibon může být užíván jako monoterapie nebo se přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být zvýšena na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1200 mg jedenkrát denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Speciální populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat za předpokladu, že funkce ledvin není narušena. Protože jsou u starších pacientů k dispozici jen velmi omezené údaje o režimu monoterapie s dávkou 1600 mg, tato dávka se pro uvedenou populaci nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě dospělých pacientů a dětí od 6 let s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 200 mg (nebo 5 mg/kg u dětí od 6 let) jednou denně nebo 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí starších než 6 let) jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou denně dávka 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí od 6 let). Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Děti od 6 let

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/kg/den jednou denně. Dávkování je třeba zvyšovat v týdenních nebo dvoutýdenních přírůstcích po 10 mg/kg/den až na 30 mg/kg/den na základě individuální odpovědi. Maximální dávka je 1 200 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým.

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však učinit žádná doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Eslibon lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Přechod na jinou formu přípravku

Vzhledem k tomu, že srovnávací údaje o biologické dostupnosti tablet a perorální suspenze nejsou k dispozici, převedení pacienta z jedné formy přípravku na druhou je třeba provádět s opatrností.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u eslikarbazepin-acetátu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy nervového systému

Eslikarbazepin-acetát byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Další upozornění a opatření pro použití

Má-li být podávání přípravku Eslibon ukončeno, doporučuje se postupné vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Kožní reakce

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené přípravkem Eslibon v klinických studiích přídavné léčby epileptických pacientů. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu přerušeno.

Alela HLA-B* 1502 - u osob čínského (Han) a thajského původu a u dalších asijských populací

Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) a thajského původu léčených karbamazepinem, je silně spojená s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Chemická struktura eslikarbazepin-acetátu je podobná struktuře karbamazepinu, a je proto možné, že pacienti, kteří mají alelu HLA-B*1502, mohou být rovněž ohroženi SJS po léčbě eslikarbazepin-acetátem. Prevalence alely HLA-B*1502 je u osob čínského (Han) a thajského původu přibližně 10 %. Pokud je to možné, mají být tito jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými léčivými látkami. Pokud jsou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B*1502 pozitivní, je možné zvážit použití eslikarbazepin-acetátu, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky. Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (například nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Alela HLA-A*3101 –evropská a japonská populace

Existující údaje naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvýšit riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5,0 % v běžné populaci na 26,0 % u subjektů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5,0 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky podobných sloučenin.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, je možné zvážit použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie.

Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

PR interval

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením intervalu PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek eslikarbazepin-acetát používat opatrně u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

Eslikarbazepin-acetát obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace prostřednictvím CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Eslibon nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Eslibon podáván bezprostředně před jinými léčivými přípravky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především prostřednictvím CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí

glukuronidace, a zvýšení expozice fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v dávce 1200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Oxkarbazepin

Konkomitantní užívání eslikarbazepin-acetátu s oxkarbazepinem se nedoporučuje, protože může vyvolat nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Ženy, které mohou otěhotnět, proto musejí během léčby přípravkem Eslibon používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Rosuvastatin

U zdravých subjektů došlo při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 %. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s indukci jeho metabolismu. Protože vztah mezi expozicí a účinností léčiva je nejasný, doporučuje se sledovat odezvu na terapii (např. hladiny cholesterolu).

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je však nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů

po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů neprokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rizika související s epilepsií a antiepileptiky obecně

Bylo dokázáno, že u potomků žen s epilepsií léčených antiepileptiky je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich přibližně 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty nervové trubice. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky, a zejména ženám, které plánují otěhotnět nebo jsou těhotné, je nutné poskytnout odborné lékařské poučení ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Je třeba se vyhnout náhlému přerušení léčby antiepileptiky (AE), neboť by mohlo způsobit záchvaty, jež by mohly mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, preferuje se při léčbě epilepsie v těhotenství monoterapie, protože léčba větším počtem AE může být v závislosti na použitých AE spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

U dětí matek s epilepsií léčených antiepileptiky byly hlášeny poruchy vývoje nervové soustavy. Pro eslikarbazepin-acetát nejsou ohledně tohoto rizika dostupné žádné údaje.

Ženy schopné otěhotnět/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby a po ukončení terapie až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku je nutné poskytnout poradenství ohledně používání dalších účinných metod antikoncepce. Je třeba používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce musí být vždy posouzeny individuální okolnosti a do diskuze zapojena i pacientka.

Riziko související s eslikarbazepin-acetátem

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita, bod 5.3). Riziko pro člověka (včetně závažných vrozených malformací, poruch vývoje nervové soustavy a dalších toxických účinků na reprodukci) není známo.

Eslikarbazepin-acetát lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převažuje riziko.

Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Eslibon znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Kojení

Není známo, zda se eslikarbazepin-acetát vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, mělo by být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích eslikarbazepin-acetátu na lidskou fertilitu nejsou známy žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly narušení fertility po léčbě eslikarbazepin-acetátem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eslibon má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích (přidatná léčba a monoterapie) bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno 2 434 pacientů s parciálními záchvaty (1 983 dospělých pacientů a 451 pediatrických pacientů), přičemž byly zaznamenány nežádoucí účinky u 51 % těchto pacientů.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

Rizika, která byla rozpoznána u eslikarbazepin-acetátu, jsou převážně nežádoucí účinky charakteristické pro danou třídu léčiva a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přidatné terapie u dospělých epileptiků a ve studii monoterapie s aktivní kontrolou srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakémkoliv léčebné skupině.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly zjištěny v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v následující tabulce.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byly použity následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky spojené s léčbou eslikarbazepin-acetátem zjištěné v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatrémie, snížená chuť k jídlu	Elektrolytová nerovnováha, dehydratace, hypochloremie	Syndrom podobný syndromu nepřiměřené sekrece ADH se známkami a příznaky letargie, nauzey, závratí, snížené osmolality (krevního) séra, zvracení, bolesti hlavy, stavu zmatenosti nebo s jinými neurologickými známkami a příznaky.
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Psychotická porucha, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, ADHD (porucha se zhoršenou pozorností/hyperaktivitou), stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psycho-motorická retardace, úzkost	

Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, mozečkový syndrom, záchvat, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
Poruchy oka		Diplopie, rozmazané vidění	Postižení zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Nedoslýchavost, tinnitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní diskomfort, břišní distenze, gingivitida, meléna, bolest zubů	Pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Infekce močového traktu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, třesavka, periferní edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridů v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, popáleniny	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy oka a poruchy nervového systému

U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), viz bod 4.5.

Interval PR

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie).

Nežádoucí účinky podle třídy léčiva

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevaly vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, těžké kožní reakce (např. Stevensův-Johnsonův syndrom), systémový lupus erythematosus nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt při léčbě eslikarbazepin-acetátem vyloučit.

U pacientů dlouhodobě léčených strukturálně příbuznými antiepileptiky karbamazepinem a oxkarbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, který ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích na pacientech ve věku od 2 do 18 let s parciálními záchvaty (238 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 189 placebem) došlo u 35,7 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a u 19 % pacientů léčených placebem k nežádoucím účinkům. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině léčené eslikarbazepin-acetátem byla diplopie (5,0 %), somnolence (8,0 %) a zvracení (4,6 %). Profil nežádoucích účinků eslikarbazepin-acetátu je všeobecně podobný ve všech věkových skupinách. Ve věkové skupině od 6 do 11 let byla nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u více než dvou pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem diplopie (9,5 %), somnolence (7,4%), závratě (6,3%), konvulze (6,3%) a nauzea (3,2 %), ve věkové skupině od 12 do 18 let to byly somnolence (7,4 %), zvracení (4,2 %), diplopie (3,2 %) a únava (3,2%). Bezpečnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let dosud nebyla stanovena.

Bezpečnostní profil eslikarbazepin-acetátu byl obecně podobný mezi skupinami dospělých a pediatrických pacientů s výjimkou agitovanosti (časté, 1,3 %) a bolesti břicha (časté, 2,1 %), které byly častější u dětí než u dospělých. Závratě, somnolence, vertigo, asténie, poruchy chůze, třes, ataxie, poruchy rovnováhy, rozmazané vidění, průjem a vyrážka byly méně časté u dětí než u dospělých. Hyponatrémie byla hlášena pouze u dospělé populace. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Príznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin-acetátem jsou primárně spojeny s CNS (např. epileptické záchvaty všech typů, status epilepticus) a srdečními poruchami (např. srdeční arytmie). Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, zabráňují tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost

Dospělá populace

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jakožto přídatné terapie byla doložena ve čtyřech placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III u 1 703 randomizovaných dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg (pouze ve studiích -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1 200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo. Podíl subjektů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů ve studiích fáze III (1581 analyzovaných subjektů), činil 19,3 % u subjektů užívajících placebo, 20,8 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 30,5 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 35,3 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1 200 mg denně.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako monoterapie byla prokázána v dvojitě zaslepené studii s aktivní kontrolou (karbamazepin s řízeným uvolňováním), do které bylo zahrnuto 815 randomizovaných dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg podávaných jednou denně. Dávky aktivního komparátoru, karbamazepinu s řízeným uvolňováním, byly 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denně. Všechny subjekty byly randomizovány k léčbě nejnižší úrovní dávky a ta byla zvyšována na další úroveň dávky pouze v případě, že se objevil epileptický záchvat. Z 815 randomizovaných pacientů bylo 401 pacientů léčeno eslikarbazepin-acetátem jednou denně [271 pacientů (67,6 %) zůstalo na dávce 800 mg, 70 pacientů (17,5 %) zůstalo na dávce 1 200 mg a 60 pacientů (15,0 %) bylo léčeno dávkou 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří vypadli ze studie, byli považováni za non-respondéry, bylo během 26týdenního hodnotícího období 71,1 % subjektů ve skupině s eslikarbazepin-acetátem a 75,6 % ve skupině s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikováno jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -4,28 %, 95% interval spolehlivosti [-10,30, 1,74]). Léčebný účinek pozorovaný během 26týdenního hodnotícího období se udržel déle než 1 rok léčby u 64,7 % subjektů s eslikarbazepin-acetátem a u 70,3 % subjektů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikovaných jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -5,46 %, 95% interval spolehlivosti: [-11,88, 0,97]). V analýze selhání léčby (riziko záchvatu) na základě analýzy doby do příhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regrese) byly Kaplanovy-Meierovy odhady rizika na konci hodnotícího období 0,06 u karbamazepinu a 0,12 u eslikarbazepin-acetátu a na konci 1. roku došlo k dalšímu zvýšení rizika na 0,11 u karbamazepinu a 0,19 u eslikarbazepin-acetátu ($p=0,0002$).

Po 1 roce byla pravděpodobnost stažení subjektů buď kvůli nežádoucím účinkům, nebo kvůli nedostatečné účinnosti 0,26 pro eslikarbazepin-acetát a 0,21 pro karbamazepin s řízeným uvolňováním.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako konverze na monoterapii byla vyhodnocena ve 2 dvojitě zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studiích u 365 dospělých pacientů s parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 1 200 mg a 1 600 mg jednou denně. Podíly pacientů bez záchvatů v celém 10týdenním období monoterapie byly 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jedné studii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhé studii.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie parciálních záchvatů u starších pacientů byla hodnocena v jedné nekontrolované studii s délkou trvání 26 týdnů, a to u 72 starších pacientů (ve věku ≥ 65 let). Údaje ukazují, že výskyt nežádoucích účinků u této populace (65,3 %) je podobný celkové populaci zařazené do dvojitě zaslepených klinických studií epilepsie (66,8 %). Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky byly závratě (12,5 % subjektů), somnolence (9,7 %), únava, konvulze a hyponatrémie (8,3 % ve všech případech), nazofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (5,6 %). 26týdenní léčebné období dokončilo celkem 50 ze 72 subjektů hodnocení zahajujících studii, což odpovídá míře zadržení 69,4 % (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u starší populace). O režimu monoterapie u starší populace jsou k dispozici jen omezené údaje. Ve studii s monoterapií bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno jen několik subjektů (N=27) ve věku nad 65 let.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie pro parciální záchvaty u dětí byla hodnocena v jedné studii fáze II na dětech ve věku od 6 do 16 let (N=123) a v jedné studii fáze III na dětech ve věku od 2 do 18 let (N=304). Obě studie byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované s dobou udržování 8 týdnů (studie 208) a 12 týdnů (studie 305). Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 20 a 30 mg/kg/den do maxima 1 200 mg/den. Cílová dávka byla 30 mg/kg/den v klinickém hodnocení 208 a 20 mg/kg/den v klinickém hodnocení 305. Dávky mohly být upraveny na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve studii fáze II bylo zhodnocení účinnosti sekundárním cílem. Průměr snížení standardizované četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu stanovený metodou nejmenších čtverců byl podstatně vyšší ($p < 0,001$) u eslikarbazepin-acetátu (-34,8 %) v porovnání s placebem (-13,8 %). Čtyřicet dva pacientů (50,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 10 pacientům (25,0 %) ve skupině placebo byli respondéři ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představovalo významný rozdíl ($p = 0,009$).

Ve fázi III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placeba (-8,6 % oproti výchozímu stavu), nebylo však statisticky významné ($p = 0,2490$). Čtyřicet jedna pacientů (30,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 40 pacientům (31,0 %) ve skupině placebo bylo respondéry ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představuje nevýznamný rozdíl ($p = 0,9017$). Byly provedeny *post hoc* analýzy podskupin pro fázi III klinického hodnocení podle věkového rozvrstvení a věk od 6 let a rovněž podle dávky. U dětí od 6 let bylo respondéry 36 pacientů (35,0%) ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s 29 pacienty (30,2%) ve skupině placebo ($p = 0,4759$) a průměrné snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců bylo vyšší ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s placebem (-24,4 % oproti -10,5 %), rozdíl 13,9 % však nebyl statisticky významný ($p = 0,1040$). Celkem 39 % pacientů v klinickém hodnocení 305 bylo titrováno na maximální možnou dávku (30 mg/kg/den). Z nich při vyloučení pacientů ve věku do 6 let bylo respondéry 14 (48,3 %) pacientů ve skupině eslikarbazepin-acetátu a 11 (30,6 %) pacientů ve skupině placebo ($p = 0,1514$). Přestože je robustnost těchto *post-hoc* analýz podskupin omezena, údaje naznačují zvýšení velikosti účinku v závislosti na

věku a dávce.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s eslikarbazepin-acetátem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s výskytem parciálních záchvatů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty $C_{\max}$ eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky ($t_{\max}$). Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým „first-pass“ metabolismem. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasu v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a má inhibiční vlastnosti s ohledem na CYP2C19 (jak je uvedeno v bodu 4.5).

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná indukce glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Eliminace

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1200 mg úměrná dávce.

Starší pacienti (od 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie dospělých pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Eslibon se doporučuje úprava dávkování u pacientů, dospělých a dětí od 6 let, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

U dětí od 2 do 6 let se užívání eslikarbazepin-acetátu nedoporučuje. V tomto věku vlastní aktivita procesu eliminace doposud nedosáhla vyspělosti.

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Středně závažná porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepinu-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

Pediatrická populace

Eslikarbazepin-acetát vykázal podobně jako u dospělých extenzivní konverzi na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají pod limitem kvantifikace. $C_{\max}$ eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání ($t_{\max}$). Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost má vliv na objem distribuce a clearance. Dále pak nelze vyloučit roli věku nezávisle na hmotnosti na clearance eslikarbazepin-acetátu, zejména pro nejmladší věkovou skupinu (2-6 let).

Děti ve věku do 6 let

Populační farmakokinetika naznačuje, že v podskupině dětí ve věku od 2 do 6 let jsou potřebné dávky 27,5 mg/kg/den a 40 mg/kg/den k dosažení expozic, které jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám 20 a 30 mg/kg/den u dětí ve věku od 6 let.

Děti ve věku od 6 let

Populační farmakokinetika rovněž naznačuje, že srovnatelná expozice eslikarbazepinu je pozorována mezi 20 a 30 mg/kg/den u dětí od 6 let a u dospělých s 800 a 1 200 mg eslikarbamazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevíly při expozičních limitech znatelně nižších, než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky

aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myší a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studiích opakovaných dávek na juvenilních psech byl profil toxicity srovnatelný s profilem toxicity pozorovaným u dospělých zvířat. V 10měsíční studii byl pozorován pokles obsahu minerálů v kostech, povrchu kostí a/nebo minerální hustoty kostí v bederních obratlích a/nebo femuru při vysokých dávkách u samic zvířat při hladinách expozice nižších než hladiny klinické expozice eslikarbazepinu u dětí.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Narušení fertility bylo pozorováno u samic potkanů. Poklesy v implantacích a živých embryích pozorované ve studii fertility myší mohou také naznačovat účinky na ženskou fertilitu, počet žlutých tělísek však nebyl vyhodnocován. Eslikarbazepin-acetát nebyl teratogenní u potkanů a králíků, avšak navodil skeletální abnormality u myší. Opoždění osifikace, snížení fetální hmotnosti a zvýšení výskytu méně závažných skeletálních a viscerálních abnormalit bylo pozorováno při maternálních toxických dávkách ve studiích embryotoxicity u myší, potkanů a králíků. Opoždění v pohlavním vývoji generace F1 bylo pozorováno v perinatálních a postnatálních studiích na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon K 30
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné nebo neprůhledné PVC/PVdC/Al blistry vložené do papírových krabiček obsahujících 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Eslibon 200 mg tablety:	21/247/17-C
Eslibon 400 mg tablety:	21/248/17-C
Eslibon 600 mg tablety:	21/249/17-C
Eslibon 800 mg tablety:	21/250/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 7. 2022