

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eslikarbazepin Neuraxpharm 400 mg tablety  
Eslikarbazepin Neuraxpharm 1200 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Eslikarbazepin Neuraxpharm 400 mg tablety*

Jedna tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepin-acetátu (odpovídá 343,28 mg eslikarbazepinu).

*Eslikarbazepin Neuraxpharm 1200 mg tablety*

Jedna tableta obsahuje 1200 mg eslikarbazepin-acetátu (odpovídá 1029,84 mg eslikarbazepinu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

*Eslikarbazepin Neuraxpharm 400 mg tablety*

Bílé až téměř bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety (velikost 16 mm x 7 mm), s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

*Eslikarbazepin Neuraxpharm 1200 mg tablety*

Bílé až téměř bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety (velikost 23 mm x 10 mm), s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eslikarbazepin Neuraxpharm 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 od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dávkování*

##### Dospělí

Eslikarbazepin-acetát lze užívat v monoterapii nebo přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jednou denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být dávka zvýšena na 800 mg jednou denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1 200 mg jednou denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1 600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

### *Přechod na jinou lékovou formu*

Protože srovnávací údaje o biologické dostupnosti přípravku Eslikarbazepin Neuraxpharm a dalších lékových forem, např. suspenze, a naopak nejsou k dispozici, převedení pacientů z jedné lékové formy přípravku na jinou má být prováděno s opatrností.

### **Zvláštní 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 s dávkou 1 600 mg v režimu monoterapie, 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 s opatrností 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 od 6 let) obden 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 s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a použití u těchto pacientů 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 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 $\geq 60$ kg**

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým. Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí do 6 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### *Způsob podání*

Perorální podání.

Přípravek Eslikarbazepin Neuraxpharm lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří nedokáží spolknout celé tablety, je možné tablety rozdrtit a smíchat s vodou nebo měkkými potravinami, například jablečným pyré, bezprostředně před užitím a podat perorálně.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 je spojován s některými nežádoucími účinky na centrální nervový systém, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

#### *Další upozornění a opatření pro použití*

Má-li být podávání eslikarbazepin-acetátu ukončeno, doporučuje se postupné vysazování, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence epileptických záchvatů.

#### *Kožní reakce*

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené eslikarbazepin-acetátem v klinických studiích u pacientů s epilepsií. U pacientů užívajících eslikarbazepin byl hlášen výskyt kopřivky a angioedému. Angioedém v kontextu hypersenzitivity / anafylaktické reakce ve spojení s laryngeálním edémem může být fatální. Pokud se projeví známky nebo příznaky hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu okamžitě přerušeno a je nutné zahájit alternativní léčbu.

V rámci zkušeností s léčbou eslikarbazepin-acetátem po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. V době předepisování je nutno pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat s ohledem na kožní reakce. Pokud známky a příznaky naznačují, že k těmto reakcím dochází, je nutné eslikarbazepin-acetát neprodleně vysadit a zvážit alternativní léčbu (jak to bude vhodné). Pokud se u pacientů takovéto reakce objeví, léčba eslikarbazepinem u těchto pacientů nesmí být nikdy znovu zahájena.

#### *Alela HLA-B\* 1502 - u osob čínského (národnost 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 (národnost 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 budou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B\*1502 pozitivní, bude 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.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A\*3101, může se použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad riziky.

#### *Hyponatremie*

Hyponatremie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem.

Hyponatremie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení epileptických záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatremie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatremii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatremii (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 hyponatremie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatremie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

#### *PR interval*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat s opatrností 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné eslikarbazepin-acetát používat s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

#### *Eslikarbazepin Neuraxpharm 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 interakcí 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 eliminace je metabolizace prostřednictvím CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem eliminace je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby eslikarbazepin-acetátem nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je eslikarbazepin-acetát 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 CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

#### *Interakce s dalšími antiepileptiky*

##### Karbamazepin

Ve studii u zdravých subjektů mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jednou 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 indukci glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxykarbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií u pacientů prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko nárůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

##### Fenytoin

Ve studii u zdravých subjektů mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jednou denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci 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 1 200 mg jednou denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku interindividuální variability však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

##### Topiramát

Ve studii u zdravých subjektů bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jednou 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 pacientů s epilepsií 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 jednou denně ženám užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Ženy ve fertilním věku proto musejí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce aktuálního 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 jednou denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

### Rosuvastatin

Došlo k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 % u zdravých subjektů při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s indukcí 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 jednou 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 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 1 200 mg jednou 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*

#### Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo prokázáno, 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 neurální 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 přerušování 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 ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorální antikoncepce. Během léčby a po ukončení léčby 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 eslikarbazepin-acetátu 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 se suplementační léčbou kyselinou listovou.

#### Novorozenci

U novorozenců byly hlášeny krvácivé poruchy způsobené 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 kojene dítě nelze vyloučit, má být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

#### *Fertilita*

O účincích eslikarbazepin-acetátu na fertilitu u člověka 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**

Eslikarbazepin-acetát má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo poruchy zraku, 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 (přídavná léčba a monoterapie) bylo léčeno eslikarbazepin-acetátem 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 léčiv a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přídavné terapie u dospělých pacientů s epilepsií a ve studii aktivně kontrolované monoterapie srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným

uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakékoliv léčebné skupině.

V rámci zkušeností s léčbou eslikarbazepin-acetátem po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

*Tabulkový přehled nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly získány z klinických studií a 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 četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou eslikarbazepin-acetátem v klinických studiích a sledování po uvedení přípravku na trh:**

Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie, snížená chuť k jídlu	Porucha elektrolytové rovnováhy, 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 (hyperkinetická porucha), stav zmatenosti,	



			výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, úzkost	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, cerebelární syndrom, konvulze, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
<b>Poruchy oka</b>		Diplopie, rozmazané vidění	Porucha zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperemie	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo	Hypakuze, tinitus	
<b>Srdeční poruchy</b>			Palpitace, bradykardie	
<b>Cévní poruchy</b>			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Epistaxe, bolest na hrudi	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní	Pankreatitida

			diskomfort, břišní distenze, gingivitida, meléna, bolest zubů	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Jaterní porucha	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, kopřivka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Infekce močového traktu	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, zimnice, periferní edém	
<b>Vyšetření</b>		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridu v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			Léková toxicita, 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 charakteristické pro danou třídu léčiv

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematodes 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 u pacientů 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 (4,3 %), 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 a 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, vyrážka a hyponatremie byly méně časté u dětí než u dospělých. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace získané z otevřených prodloužení studie fáze III byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem přípravku, přičemž se neobjevily žádné závažné nálezy.

### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Příznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin-acetátem jsou primárně spojeny s příznaky souvisejícími s centrálním nervovým systémem (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 inaktivovaný stav napětově řízených sodíkových kanálů, zabráňují tak jejich návratu do aktivovaného stavu, a tím brání opakovaným neuronálním výbojům.

#### Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku epileptických 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 jednou denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jednou denně a 1 200 mg jednou 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 ve dvojitě zaslepené studii kontrolované léčivou látkou (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 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří odstoupili 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 odstoupení 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. Výskyty 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 v příslušných skupinách.

#### *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  $\geq 65$  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 hyponatremie (8,3 % ve všech případech), nasofaryngitida (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 u dětí ve věku od 6 do 16 let ( $n=123$ ) a v jedné studii fáze III u dětí 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). Studie 208 zahrnovala 2 další následná dlouhodobá otevřená prodloužení (1 rok v části II a 2 roky v části III) a studie 305 zahrnovala 4 období následného dlouhodobého otevřeného prodloužení (1 rok v části II, III a IV a 2 roky v části V). 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 lze upravovat na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve dvojitě zaslepeném období studie fáze II bylo hodnocení 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 dvojitě zaslepeném období fáze III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placebo (-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.

V následném 11letém otevřeném prodloužení (část II) studie fáze III (množina ITT (s úmyslem léčit)  $n = 225$ ) byl celkový výskyt respondérů 46,7 % (trvale rostoucí od 44,9 % (týdny 1–4) do 57,5% (týdny > 40)). Celková střední standardní frekvence záchvatů byla 6,1 (pokles z 7,0 (týdny 1–4) na 4,0 (týdny > 40)), což vedlo ke střední relativní změně ve srovnání s výchozím obdobím -46,7 %). Střední relativní změna byla větší v předchozí skupině s placebem (-51,4 %) než v předchozí skupině s eslikarbamazepinem (-40,4 %). Podíl pacientů se zhoršením (zvýšení  $\geq 25$  %) v porovnání s výchozím obdobím byl 14,2 %.

V následných 3 otevřených prodlouženích (skupina ITT (s úmyslem léčit)  $n = 148$ ) byl celkový výskyt respondérů 26,6 % při porovnání s výchozím stavem v částech III–V (tj. poslední 4 týdny v části II). Celková střední standardizovaná frekvence záchvatů byla 2,4 (což vedlo ke střední relativní změně od výchozího stavu v částech III–V -22,9 %). Celkový střední relativní pokles v části I byl větší u pacientů léčených eslikarbamazepinem (-25,8 %) než u pacientů léčených placebem (-16,4 %). Celkový podíl pacientů se zhoršením (zvýšení  $\geq 25$  %) v porovnání s výchozím stavem v částech III–V byl 25,7 %. Ze 183 pacientů, kteří dokončili části I a II studie, bylo 152 pacientů zařazeno do části III. Z nich 65 pacientů dostávalo eslikarbamazepin a 87 pacientů dostávalo placebo během dvojité zaslepené části studie. 14 pacientů (9,2 %) dokončilo otevřenou léčbu s eslikarbamazepinem během části V. Nejčastější příčinou odstoupení během kterékoliv části studie byl požadavek zadavatele (30 pacientů v části III [19,7 % pacientů, kteří vstoupili do části III], 9 v části IV [9,6 % pacientů, kteří vstoupili do části IV] a 43 v části V [64,2 % pacientů, kteří vstoupili do části V]).

Po zvážení omezení otevřených nekontrolovaných údajů byla dlouhodobá odpověď na eslikarbazepin acetát v otevřených částech studie celkově zachována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím eslikarbazepin u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s parciálními záchvaty (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.

Biologická dostupnost (AUC a  $C_{\max}$ ) eslikarbazepinu podávaného perorálně v podobě rozdrcené tablety zamíchané do jablečného pyré a podávané s vodou je srovnatelná s celou tabletou.

### 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, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepamu,

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 metabolismem prvního průchodu (first-pass metabolismus). Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jednou denně, což odpovídá efektivnímu poločasů v řádu 20 – 24 hodin. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 – 20 hodin u zdravých subjektů a 13 – 20 hodin 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 - 1 200 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 lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Eslikarbazepin Neuraxpharm 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 těžkou poruchou funkce jater. Středně těžká porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

### Pohlaví

Studie u zdravých subjektů a pacientů 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 tělesné 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 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 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 eslikarbazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily 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, kostní plochy 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 kroskarmelózy  
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**

Tablety jsou baleny v PVC/Al blistrech v krabičkách obsahujících 10, 15, 30 nebo 90 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  
náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Eslikarbazepin Neuraxpharm 400 mg tablety: 21/122/21-C  
Eslikarbazepin Neuraxpharm 1200 mg tablety: 21/123/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19.7.2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 12. 2023