

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Arupsan 800 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepínium-acetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele podlhovasté neobalené tablety s označením „V7“ na jednej strane a deliacou ryhou na strane druhej. Veľkosť tablety je približne 19,00 x 9,80 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Arupsan je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých s novo diagnostikovanou epilepsiou,
- prídavná liečba u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Arupsan sa môže užívať v monoterapii alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne. Po jednom alebo dvoch týždňoch treba dávku zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov podstupujúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov pod podmienkou, že nemajú poruchu funkcie obličiek. Z dôvodu veľmi obmedzených údajov týkajúcich sa režimu monoterapie v dávke 1 600 mg u starších pacientov sa táto dávka u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať lieky opatrne a ich dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (CL_{CR}) nasledovným spôsobom:

- CL_{CR} > 60 ml/min: dávku nie je potrebné upraviť
- CL_{CR} 30–60 ml/min: začiatková dávka je 200 mg (alebo 5 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) raz denne alebo 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) každý druhý deň počas 2 týždňov a následne pokračovať dávkou 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) jedenkrát denne. Podľa individuálnej odpovede môže byť však dávka zvýšená.
- CL_{CR} < 30 ml/min: kvôli nedostatočným údajom sa liek neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku. U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene nebola hodnotená farmakokinetika eslikarbazepínu acetátu (pozri časti 4.4 a 5.2), a preto sa používanie u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 6 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/kg raz denne. Dávka sa má zvyšovať v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch o 10 mg/kg denne až do 30 mg/kg denne na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým.

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepínium-acetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Arupsan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Prechod na inú liekovú formu

Vzhľadom na to, že údaje porovnávajúce biologickú dostupnosť lieku Arupsan a akýchkoľvek iných liekových foriem, napr. suspenzie, a naopak nie sú dostupné, je treba pri prechode pacientov z jednej formy na druhú postupovať opatrne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné deriváty karboxamidu (napr. karbamazepín, oxkarbazepín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

U pacientov s rôznymi indikáciami, ktorí sa liečili antiepileptikami, boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepínium-acetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky samovražedných myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa

objavia príznaky samovražedných myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú vyhľadať lekársku pomoc.

Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepínium-acetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi reakciami ovplyvňujúcimi centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré môžu mať za následok väčší výskyt náhodných úrazov.

Iné upozornenia a opatrenia

Ak sa má liečba liekom Arupsan ukončiť, odporúča sa ho vysadiť postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Kožné reakcie

Počas klinických skúšaní sa vyskytli kožné vyrážky u 1,2 % z celkového počtu pacientov s epilepsiou, ktorí boli liečení liekom Arupsan.

U pacientov užívajúcich Arupsan sa hlásili prípady urtikárie a angioedému. Angioedém v súvislosti s precitlivosťou / anafylaktickou reakciou spojenou s edémom hrtana môže byť smrteľný. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivenosti, musí sa liečba eslikarbazepínium-acetátom okamžite ukončiť a má sa začať iná možná liečba.

V rámci skúseností s liečbou liekom Arupsan po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) / toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a dôkladnom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce takéto reakcie, liečba liekom Arupsan sa musí okamžite ukončiť a má sa zvážiť iná možná liečba (podľa potreby). Ak sa u pacientov vyvinú takéto reakcie, liečba liekom Arupsan sa u týchto pacientov už nikdy nesmie opätovne začať.

Alela HLA-B* 1502 – u thajskej a čínskej (Han) populácie a iných pacientoch ázijského pôvodu

Bolo preukázané, že HLA-B* 1502 u pacientov thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známym ako

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepínium-acetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepín acetátom tiež vystavení riziku SJS. Prevalencia nosičov HLA-B*1502 je u čínskej populácie Han a u thajskej populácie okolo 10 %. Z tohto dôvodu vždy, ak to je možné, je nutné podrobiť týchto jedincov ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skriningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepín acetátu vykazuje väčší prínos ako riziko.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. u Filipíncov a Malajzijčanov je to vyše 15 %) je nutné uvážiť genetické testovanie rizikovej populácie na prítomnosť HLA-B*1502.

Alela HLA-A*3101- u populácie európskeho a japonského pôvodu

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolané nežiaduce kožné reakcie vrátane SJS, TEN, liekovej vyrážky s eozinofíliou (DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A*3101 sa výrazne líši medzi etnickými populáciami. Alela HLA-A*3101 má v európskej populácii prevalenciu 2–5 % a v japonskej populácii okolo 10 %. Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvýšiť riziko karbamazepínom vyvolaných kožných reakcií (väčšinou menej závažných) u počínajúc 5 % všeobecnej populácie až po 26 % subjektov európskeho pôvodu, hoci jej absencia môže toto riziko znížiť z 5,0 % na 3,8 %. Zatiaľ nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými látkami. Ak sa u pacientov európskeho alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A*3101, je nutné uvážiť, či bude mať použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných látok väčší prínos ako riziko.

Hyponatriémia

U 1,5 % pacientov liečených liekom Arupsan bola ako nežiaduci účinok hlásená hyponatriémia. Hyponatriémia je vo väčšine prípadov asymptomatická, môžu ju však sprevádzať klinické príznaky, ako je zhoršenie záchvatov, zmätenosť, oslabenie vedomia. Frekvencia hyponatriémie sa zvyšovala so zvyšovaním dávky eslikarbazepínium-acetátu. U pacientov s pre-existujúcim ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmodipresín, karbamazepín), sa musia vyšetriť hladina sodíka v sére pred terapiou a počas terapie eslikarbazepínium-acetátom. Hladinu sodíka v sére je takisto potrebné merať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladinu sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa užívanie eslikarbazepín acetátu ukončiť.

Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepín acetátom bolo pozorované predĺženie intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi ochoreniami (napr. nízka hladina tyroxínu, abnormality prenosu nervových impulzov cez srdce) alebo pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že súvisia s predĺžením PR.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať liek opatrne a jeho dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U pacientov s CLCR < 30 ml/min sa užívanie neodporúča s ohľadom na nedostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

S ohľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a chýbajúce farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je pri užívaní eslikarbazepínium-acetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepín acetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eslikarbazepínium-acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. Eslikarbazepín *in vitro* je slabý induktor CYP3A4 a UDP-glukuronyl

transferáz. Eslikarbazepín *in vivo* preukázal indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú hlavne metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín). Preto je v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepíniom-acetátom nutné zvýšiť ich dávkovanie. Eslikarbazepín *in vivo* môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby liekom Arupsan alebo pri zmene dávky môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina enzýmovej aktivity. Toto časové zdržanie sa musí zohľadňovať pri používaní lieku Arupsan tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežom podávaní s liekom Arupsan. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepín acetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. fenytoín).

Interakcie s inými antiepileptikami

Karbamazepín

V štúdiách u zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepín acetátu raz denne a 400 mg karbamazepínu dva razy denne za následok priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 32 %, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spôsobila indukcia glukuronidácie. V expozícii karbamazepínu alebo jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu neboli zaznamenané žiadne zmeny.

Pri súbežnom podávaní eslikarbazepín acetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepíniom-acetátu. Výsledky skúšaní u pacientov ukázali, že súbežná liečba zvyšuje riziko nasledujúcich nežiaducich reakcií: diplopia, abnormálna koordinácia a závrat. Nemožno vylúčiť ani riziko ďalších špecifických nežiaducich reakcií spôsobených súbežným podávaním karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu.

Fenytoín

Výsledky klinického skúšania u zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepíniom-acetát v dávke 1 200 mg jedenkrát denne a fenytoín, poukazujú na priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 31–33 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené indukciou glukuronidácie, a priemerné zvýšenie expozície fenytoínu o 31–35 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19. V závislosti na individuálnej odpovedi bude možno potrebné dávku eslikarbazepín acetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

Lamotrigín

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania u zdravých jedincoch s eslikarbazepín acetátom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne sa medzi eslikarbazepín acetátom a lamotrigínom preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %), a preto nie je potrebná úprava dávky. S ohľadom na interindividuálne rozdiely však tento účinok môže byť u niektorých jedincov klinicky významný.

Topiramát

Počas klinického skúšania u zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávané eslikarbazepín acetát v dávke 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bolo pravdepodobne spôsobené zníženou biologickou dostupnosťou topiramátu. Nie je potrebná zmena dávky.

Valproát a levetiracetam

Farmakokinetická analýza súboru pacientov v rámci štúdie III. fázy u epileptických dospelých pacientov naznačila, že súbežné podávanie s valproátom a levetiracetamom neovplyvnilo expozíciu eslikarbazepínu, ale toto pozorovanie nebolo verifikované konvenčnými interakčnými štúdiami.

Oxkarbazepín

Súbežné podávanie eslikarbazepínu acetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

Iné lieky

Perorálne antikoncepčné prípravky

Podávanie eslikarbazepínu acetátu v dávke 1 200 mg jedenkrát denne ženám, ktoré zároveň používali kombinovanú perorálnu antikoncepciu, poukázalo na zníženie systémovej expozície levonorgestrelu priemerne o 37 % a etinylestradiolu priemerne o 42 %, čo bolo pravdepodobne spôsobené indukciou CYP3A4. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby liekom Arupsan a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Simvastatín

Štúdia u zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu

a eslikarbazepínium-acetátu v dávke 800 mg raz denne došlo k priemernému poklesu systémovej expozície simvastatínu o 50 %, ktorá bola pravdepodobne spôsobená indukciou CYP3A4. V prípade súbežného užívania simvastatínu a eslikarbazepínium-acetátu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

Rosuvastatín

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepínium-acetátom v dávke 1 200 mg raz denne došlo k zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36–39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy, môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu samotného alebo v kombinácii s indukciou jeho metabolizmu. Keďže je vzťah medzi expozíciou a aktivitou liečiva nejasný, odporúča sa monitorovať odpoveď na liečbu (napr. hladinu cholesterolu).

Warfarín

Súbežné podávanie eslikarbazepínium-acetátu v dávke 1 200 mg jedenkrát denne a warfarínu poukázalo na malé (23 %), ale štatisticky významné zníženie expozície S-warfarínu. Nezistil sa žiaden vplyv na farmakokinetiku R-warfarínu ani na koaguláciu. S ohľadom na interindividuálne rozdiely v interakcii si však osobitnú pozornosť vyžaduje monitorovanie INR v prvých týždňoch po nasadení alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepínium-acetátom.

Digoxín

Počas klinického skúšania u zdravých jedincoch nebol dokázaný vplyv eslikarbazepínium-acetátu v dávke 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepínium-acetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

Inhibitory monoamín oxidázy (IMAO)

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepínium-acetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepínium-acetátom a IMAO teoreticky možná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Zistilo sa, že u potomstva žien s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu je výskyt malformácií dvoj- až trojnásobne vyšší, ako je približne 3 % výskyt v celkovej populácii. Najčastejšie je hlásený rázštep pery, srdcovocievne malformácie a poruchy vývinu chrbtice. Všetky ženy vo fertilnom veku podstupujúce antiepileptickú terapiu, hlavne ženy plánujúce tehotenstvo a tehotné ženy, majú byť poučené medicínskym špecialistom ohľadne možného rizika pre plod spôsobeného záchvatmi aj antiepileptickou terapiou. Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu terapie antiepileptikom,

pretože to môže spôsobiť záchvaty, ktoré by mohli mať závažné následky pre ženu aj pre nenarodené dieťa.

Pri liečbe epilepsie počas gravidity sa vždy, keď to je možné, uprednostňuje monoterapia, pretože použitie viacerých antiepileptík sa môže v závislosti od použitých antiepileptík spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

U detí matiek s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu sa pozorovali neurologické vývojové poruchy. Pre eslikarbazepín acetát nie sú k dispozícii žiadne údaje o tomto riziku.

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby eslikarbazepín acetátom používať účinnú antikoncepciu. Eslikarbazepín acetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať inú možnú, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené ohľadne používania iných účinných antikoncepčných metód. Má sa používať aspoň jedna účinná antikoncepčná metóda (ako je vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa má v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálna situácia pacientky.

Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepín acetátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri Fertilita, časť 5.3). Riziko pre človeka (vrátane významných vrodených malformácií, neurologických vývojových porúch a iných toxických reprodukčných účinkov) nie je známe.

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ po dôkladnom vyhodnotení vhodných iných možností liečby nebolo usúdené, že prínos prevažuje riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepínium-acetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie lieku Arupsan treba starostlivo prehodnotiť. Treba podávať minimálne účinné dávky a vždy, ak je to možné, treba preferovať monoterapiu, aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. Pacientky treba poučiť o možnosti zvýšenia rizika malformácií a ponúknuť im možnosť predpôrodného skríningu.

Monitorovanie a prevencia

Antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, jednej z možných príčin abnormalít plodu. Pred graviditou a počas nej sa odporúča prijímať výživové doplnky s kyselinou listovou. Pretože účinnosť takýchto výživových doplnkov nie je potvrdená, špecifickú predpôrodnú diagnostiku možno ponúknuť aj ženám prijímajúcim výživové doplnky s kyselinou listovou.

U novorodenca

U novorodencov boli hlásené poruchy krvácania spôsobené antiepileptikami. Ako preventívne opatrenie treba podávať vitamín K1 v posledných týždňoch gravidity a tiež novorodencovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eslikarbazepínium-acetát vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie eslikarbazepínu do materského mlieka. Pretože riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, dojčenie sa má počas liečby eslikarbazepín acetátom prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch eslikarbazepín acetátu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách ukázali poruchy fertility po podaní eslikarbazepín acetátu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Arupsan má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti môžu mať príznaky ako závraty, ospalosť alebo poruchy zraku, najmä na začiatku liečby. Preto je potrebné upozorniť pacientov, že ich fyzické a/alebo psychické schopnosti, ktoré sú potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení motorových vozidiel, môžu byť ovplyvnené, a odporučiť im nevykonávať takéto činnosti, kým sa nedokáže, že ich schopnosť vykonávať tieto aktivity nie je obmedzená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách (prídavnej liečby a monoterapie) sa eslikarbazepín acetátom liečilo 2 434 pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (1 983 dospelých pacientov a 451 pediatrických pacientov) a u 51 % z týchto pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepín acetátom.

Riziká zistené u lieku Arupsan boli prevažne skupinovo špecifické a od dávky závislé nežiaduce účinky. Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách prídavnej liečby s dospelými epileptickými pacientmi a v aktívne kontrolovanej štúdii monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepín acetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

V rámci skúseností s liečbou liekom Arupsan po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) / toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie súvisiace s eslikarbazepín acetátom zistené v klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

Na zoradenie nežiaducich reakcií bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby a súvisiace s liekom Arupsan zaznamenané počas klinických štúdií a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného			Hypersenzitivita	
Poruchy endokrinného			Hypotyreóza	

Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Neadekvátna sekrécia ADH, ako syndróm s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére (krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov
Psychické poruchy		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti / hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, ospanlivosť	Bolesť hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dyzestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	

Poruchy oka		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej			Palpitácie, bradykardia	
Poruchy ciev			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa, bolesť v hrudi	
Poruchy gastrointestinálne ho traktu		Nauzea, Vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Ochorenia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Toxická epidermálna Nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm, reakcia na liečivo s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém, urtikária

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, poruchy metabolismu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Infekcia močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, poruchy chôdze, asténia	Malátnosť, pocit chladu, periférny edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku, zníženie sodíku v krvi, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečeňových enzýmov	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Lieková toxicita, pád, tepelné popáleniny	

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Poruchy oka a nervového systému

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepíniom-acetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie: diplopia (11,4 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,4 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), abnormality koordinácie (6,7 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,7 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom) a závraty (30,0 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 11,5 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), pozri časť 4.5.

Interval PR

Užívanie eslikarbazepíniom-acetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepínium-acetátom sa nevyskytli žiadne zriedkavé nežiaduce reakcie, ako je depresia kostnej drene, anafylaktické reakcie, systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepínium-acetátom.

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili štrukturálne podobnými antiepileptickými liekmi karbamazepínom a oxkarbazepínom, bol hlásený pokles minerálnej hustoty kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny. Mechanizmus, ktorým je kostný metabolizmus ovplyvnený, nebol identifikovaný.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepín acetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %).

Profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný u všetkých vekových skupín. Vo vekovej skupine od 6 do 11 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u viac než dvoch pacientov liečených eslikarbazepín acetátom diplopia (9,5 %), ospalosť (7,4 %), závrat (6,3 %), kŕče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť lieku Arupsan u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepín acetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnych bolestí (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka, vyrážka a hyponatriémia boli menej časté u detí ako u dospelých. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie získané z otvorených predĺžených období štúdie fázy III boli v súlade so známym profilom bezpečnosti lieku a nenašli sa žiadne nové riziká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v monitorovaní pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po predávkovaní eslikarbazepín acetátom sa primárne spájajú s centrálnym nervovým systémom (napr. záchvaty všetkých typov, status epilepticus) a poruchami srdca (napr. srdcová arytmia). Nie je známe špecifické antidotum. Je potrebné podávať vhodnú symptomatickú a podpornú liečbu. V prípade potreby odstránenia metabolitov eslikarbazepínium-acetátu je účinným prostriedkom hemodialýza (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku eslikarbazepínium-acetátu nie je známy. Avšak elektrofyziológické štúdie *in vitro* naznačujú, že eslikarbazepínium-acetát a jeho metabolity stabilizujú inaktívovaný stav napät'ovo riadených sodíkových kanálov a bránia tak návratu do aktívovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepínium-acetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov u neklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívna účinnosť u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepínium-acetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť

Dospelí

Účinnosť eslikarbazepínium-acetátu ako prídavnej liečby sa preukázala vo fáze III v štyroch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u 1 703 randomizovaných dospelých pacientov s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepínium-acetát sa skúmal v dávke 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12 týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepínium-acetát v dávke 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne oveľa účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel jedincov s ≥ 50 % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných pacientov) vo fáze III skúšania bol 19,3 % u placeba, 20,8 % u eslikarbazepínium-acetátu v dávke 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepínium-acetátu v dávke 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepínium-acetátu v dávke 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepínium-acetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdií, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novo diagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepínium-acetát sa skúmal v dávke 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Dávky aktívneho komparátora, karbamazepínu s riadeným uvoľňovaním, boli 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denne. Všetci jedinci boli randomizovaní na najnižšiu úroveň dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu úroveň. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepínium-acetátom jedenkrát denne [271 pacientov (67,6 %) zostalo na dávke 800 mg, 70 pacientov (17,5 %) zostalo na dávke 1 200 mg a 60 pacientov (15,0 %) sa liečilo 1 600 mg]. V analýze primárnej účinnosti, v ktorej sa pacienti, ktorí prerušili liečbu, považovali za neodpovedajúcich na liečbu, sa počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania klasifikovalo ako bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepínium-acetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika - 4,28 %, 95 % interval spoľahlivosti: [-10,30; 1,74]. Účinok liečby pozorovaný počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania sa udržal počas 1 roku liečby u 64,7 % jedincov s eslikarbazepínium-acetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných ako bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 % interval spoľahlivosti: [-11,88; 0,97]. V analýze zlyhania liečby (riziko výskytu epileptického záchvatu) zakladajúcej sa na analýze času do vzniku príhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia) bol Kaplanov-Meierov odhad rizika výskytu epileptického záchvatu na konci vyhodnocovacieho obdobia 0,06 pre karbamazepín a 0,12 pre eslikarbazepínium-acetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepínium-acetát ($p = 0,0002$).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepínium-acetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním.

Účinnosť eslikarbazepínium-acetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepínium-acetát sa skúmal v dávke 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Miery stavu bez epileptických záchvatov počas celej 10-týždňovej monoterapie boli 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jednej štúdii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdii.

Populácia starších ľudí

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepínium-acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdii trvajúcej 26 týždňov, zahrňujúcej 72 starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Údaje ukazujú, že výskyt nežiaducich reakcií je u tejto populácie (65,3 %) podobný ako u celkovej populácie zahrnutej v dvojito zaslepených štúdiách epilepsie (66,8 %). Najčastejšie jednotlivé nežiaduce reakcie boli závrat (12,5 % jedincov), ospalosť (9,7 %), únava (8,3 %), kŕče (8,3 %) a hyponatriémia (8,3 %), nazofaryngitída (6,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (5,6 %). Celkom 50 z týchto 72 jedincov, ktorí začali štúdiu, dokončilo 26-týždňové obdobie liečby, čo zodpovedá miere retencie 69,4 % (pozri časť 4.2, kde sú uvedené informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. Eslikarbazepínium-acetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov (N = 27) vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepínium-acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdii II. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov (N = 123) a v jednej štúdii III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov (N = 304). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím trvajúcom 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia 305). Štúdia 208 zahŕňala 2 ďalšie, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II. časti a 2 roky v III. časti) a štúdia 305 zahŕňala 4 ďalšie, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II., III. a IV. časti a 2 roky v V. časti). Eslikarbazepínium-acetát sa skúmal v dávke 20 a 30 mg/kg denne až do maximálnej dávky 1 200 mg denne. Cieľová dávka bola 30 mg/kg denne v štúdii 208 a 20 mg/kg denne v štúdii 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V dvojito zaslepenom období štúdie II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od východiskového stavu do udržiavacieho obdobia bolo významne ($p < 0,001$) vyššie s eslikarbazepínium-acetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). Štyridsaťdva pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za následok významný rozdiel ($p = 0,009$).

V dvojito zaslepenom období štúdie III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepínium-acetátom (-18,1 % oproti začiatkovej hodnote) odlišovali od placeba (-8,6 % oproti východiskovej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,2490$). Štyridsaťjeden pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepínium-acetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za následok nevýznamný rozdiel ($p = 0,9017$). *Post-hoc* analýzy podskupín pre štúdiu III. fázy sa previedli podľa vekových skupín a nad 6 rokov ako aj podľa dávok. U detí starších ako 6 rokov odpovedalo na liečbu 36 pacientov (35,0 %) v skupine s eslikarbazepínium-acetátom v porovnaní s 29 pacientami (30,2 %) v skupine s placebom ($p = 0,4759$) a priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bolo vyššie v skupine s eslikarbazepínium-acetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ($p = 0,1040$). V štúdii 305 bolo celkom 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg denne).

Spomedzi týchto pacientov a pri vylúčení pacientov vo veku 6 rokov a mladších odpovedalo na liečbu 14 (48,3 %) a 11 (30,6 %) pacientov v skupine s eslikarbazepín acetátom a s placebom ($p = 0,1514$). Aj keď je robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

V pokračujúcom 1-ročnom otvorenom predĺženom období (II. časť) štúdie III. fázy (súbor ITT $N = 225$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 46,7 % (stabilne zvyšujúca sa z 44,9 % [1. -4. týždeň] na 57,5 % [> 40 . týždeň]). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 6,1 (znižujúci sa zo 7,0 (1. -4. týždeň) na 4,0 (> 40 . týždeň)), ktorý viedol k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní s východiskovým obdobím -46,7 %. Medián relatívnej zmeny bol vyšší v predchádzajúcej skupine s placebom (-51,4 %) ako v prechádzajúcej skupine s ESL (-40,4 %). Podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní s východiskovým obdobím bol 14,2 %.

V pokračujúcich 3 otvorených predĺžených obdobiach (súbor ITT $N = 148$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 26,6 % pri porovnaní s východiskovou hodnotou III.–V. časti (t.j. posledné 4 týždne II. časti). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 2,4 (vedúci k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní s východiskovým obdobím III.–V. časti -22,9 %). Celkový medián relatívneho zníženia v I. časti bol vyšší u pacientov liečených ESL (-25,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení placebom (-16,4 %). Celkový podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní s východiskovými hodnotami III.–V. časti bol 25,7 %.

Zo 183 pacientov, ktorí dokončili I. a II. časť štúdie, bolo 152 pacientov zaradených do III. časti. Z týchto pacientov dostávalo počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie 65 pacientov ESL a 87 pacientov dostávalo placebo. Štrnásť pacientov (9,2 %) dokončilo otvorené obdobie liečby s ESL až do V. časti. Najčastejším dôvodom odstúpenia počas ktorejkoľvek časti štúdie bola požiadavka sponzora štúdie (30 pacientov v III. časti [19,7 % pacientov, ktorí vstúpili do III. časti], 9 vo IV. časti [9,6 % pacientov, ktorí vstúpili do IV. časti] a 43 v V. časti [64,2 % pacientov, ktorí vstúpili do V. časti]).

S ohľadom na obmedzenia otvorených, nekontrolovaných údajov sa v otvorených častiach štúdie dlhodobá odpoveď na eslikarbazepín acetát celkovo udržala.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Arupsan v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epilepsie s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eslikarbazepínium-acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostáva hladina eslikarbazepínium-acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 hodiny po dávke (t_{max}). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču je viac ako 90 % dávky eslikarbazepínium-acetátu.

Distribúcia

Väzba eslikarbazepínu na proteíny je relatívne nízka (< 40 %) a nezávislá na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepam, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepam, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

Biotransformácia

Eslikarbazepínium-acetát sa pri prvom prechode rýchlo a extenzívne transformuje hydrolytickým metabolizmom na svoj hlavný aktívny metabolit eslikarbazepín. Rovnovážnu koncentráciu v plazme dosiahne 4 až 5 dní pri dávkovaní jedenkrát denne v súlade s efektívnym polčasom 20–24 hodín. V skúšaníach so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10–20 hodín a u epileptických

dospelých pacientov 13–20 hodín. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu, a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepíniom-acetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepíniom-acetát neovplyvňuje svoj vlastný metabolizmus ani klírens.

Eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19 (ako je uvedené v časti 4.5).

Pri štúdiách s eslikarbazepínom na čerstvých ľudských hepatocytoch bola pozorovaná mierna indukcia glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1.

Eliminácia

Metabolity eslikarbazepíniom-acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne renálnym vylučovaním v nezmenenej forme alebo vo forme glukuronidovaných konjugátov. Celkovo eslikarbazepín a jeho glukuronid tvoria viac ako 90 % celkových metabolitov vylúčených močom, a to približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepín acetátu u zdravých jedincov a pacientov je lineárna a závislá na dávke v rozmedzí 400–1 200 mg.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Farmakokinetický profil eslikarbazepíniom-acetátu u starších pacientov s klírens kreatinínu > 60 ml/min nie je ovplyvnený (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Metabolity eslikarbazepíniom-acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne obličkami. Klinické skúšanie u dospelých pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek preukázalo, že klírens závisí od funkcie obličiek. Dospelým pacientom a deťom starším ako 6 rokov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa počas liečby liekom Arupsan odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

U detí vo veku od 2 do 6 rokov sa používanie eslikarbazepíniom-acetátu neodporúča. V tomto veku vnútorná aktivita eliminačného procesu ešte nedozrela.

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepín acetátu.

Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepíniom-acetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepíniom-acetátu. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 4.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepíniom-acetátu neuskutočnilo.

Pohlavie

Štúdie u zdravých jedincov a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepíniom-acetátu.

Pediatrická populácia

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepíniom-acetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostáva hladina eslikarbazepíniom-acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 hodiny po dávke (t_{max}). Ukázalo sa, že telesná hmotnosť má vplyv na distribučný objem a klírens. Okrem toho nebolo možné vylúčiť vplyv veku nezávisle od telesnej hmotnosti na klírens eslikarbazepíniom-acetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2–6 rokov).

Deti vo veku 6 rokov a mladšie

Populačné farmakokinetické údaje vykazujú, že v podskupine detí vo veku od 2 do 6 rokov sú na dosiahnutie expozícií zodpovedajúcich terapeutickým dávkam 20 a 30 mg/kg denne u detí starších ako 6 rokov potrebné dávky 27,5 mg/kg denne a 40 mg/kg denne.

Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje vykazujú podobnú expozíciu eslikarbazepínium-acetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg denne u detí starších ako 6 rokov a 30 mg/kg denne u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepínium-acetátu raz denne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách na zvieratách sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších, ako sú klinické expozície eslikarbazepínu (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit eslikarbazepínium-acetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

V skúšaníach toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch sa pozorovali známky nefrotoxicity, nepozorovali sa však v skúšaníach s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

V klinických skúšaníach toxicity po opakovaných dávkach u myší a potkanov sa pozorovala centrilobulárna hypertrofia pečene a zvýšený výskyt nádorov pečene u myší, pričom tieto nálezy sú v súlade s indukciou hepatálnych mikrozomálnych enzýmov, čo je efekt, ktorý sa nepozoroval u pacientov, ktorí dostávali eslikarbazepínium-acetát.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mladých psov bol profil toxicity porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat. V 10-mesačnej štúdiu sa u samíc dostávajúcej vysoké dávky a pri hladinách expozície nižších, ako sú klinické hladiny expozície eslikarbazepínu u detí, pozorovali zníženia minerálnej hustoty kostí, veľkosti kostí a/alebo minerálnej hustoty kostí lumbárnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepínium-acetátom nepoukazujú na žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samíc potkanov sa pozorovali poruchy fertility; zníženia počtu implantácií a živých plodov pozorované v štúdiu fertility u myší môžu tiež naznačovať účinky na samičiu fertilitu, avšak počty žltých teliesok sa nevyhodnocovali. Eslikarbazepínium-acetát nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale spôsoboval kostrové abnormality u myší. Pri dávkach toxických pre matku v štúdiách embryotoxicity u myší, potkanov a králikov sa pozorovala oneskorená osifikácia, znížená hmotnosť plodov a zvýšenie výskytu menších kostrových a viscerálnych anomálií. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách u myší a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
stearát horečnatý (E572)
povidón (E1201)
celulóza, mikrokryštalická (E460)
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/ALU/PVC/hliníkový blister v kartónových škatuliach obsahujúcich 20,30, alebo 60 tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom v kartónovej škatuli obsahujúcej 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Reg. číslo: 21/0121/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023