

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Eslibon 200 mg tablety  
Každá tableta obsahuje 200 mg eslikarbazepíniumacetátu .

Eslibon 400 mg tablety  
Každá tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepíniumacetátu.

Eslibon 600 mg tablety  
Každá tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepíniumacetátu.

Eslibon 800 mg tablety  
Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepíniumacetátu.

[200 mg] Pomocná látka so známym účinkom: sodík 0,52 mg.

[400 mg] Pomocná látka so známym účinkom: sodík 1,03 mg.

[600 mg] Pomocná látka so známym účinkom: sodík 1,55 mg.

[800 mg] Pomocná látka so známym účinkom: sodík 2,06 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Eslibon 200 mg tablety  
Biele až takmer biele, podlhovasté a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 11,8 mm a hrúbkou približne 3,9 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Eslibon 400 mg tablety  
Biele až takmer biele, podlhovasté a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 15,0 mm a hrúbkou približne 4,9 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Eslibon 600 mg tablety  
Biele až takmer biele, podlhovasté a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 17,0 mm a hrúbkou približne 5,7 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Eslibon 800 mg tablety  
Biele až takmer biele, podlhovasté a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 18,9 mm a hrúbkou približne 6,1 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Eslibon je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou;
- prídavná liečba u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Eslibon sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne, ktorá sa má po jednom alebo dvoch týždňoch zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov užívajúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

##### **Osobitné skupiny**

##### *Starší ľudia (viac ako 65 rokov)*

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 s 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 klirensu kreatinínu (CLCR) nasledovným spôsobom:

- CLCR > 60 ml/min: dávku nie je potrebné upraviť
- CLCR 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 dávka zvýšená.
- CLCR < 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 so závažnou poruchou funkcie pečene sa nerealizovalo vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepíniumacetátu (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/deň až do 30 mg/kg/deň, na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

##### *Deti s telesnou hmotnosťou $\geq 60$ kg*

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým. Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepíniumacetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Eslibon sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### *Prechod na inú liekovú formu*

Keďže nie sú k dispozícii údaje porovnávajúce biologickú dostupnosť tabliet a suspenzie, pri prechode z jednej liekovej formy na druhú sa má postupovať opatrne.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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 suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepíniacetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú byť upovedomení, aby vyhľadali lekársku pomoc.

#### Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepíniacetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi účinkami na centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré môžu zvyšovať výskyt náhodných poranení.

#### Iné upozornenia a opatrenia

Odporúča sa vysadiť liečbu Eslibonom 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 Eslibonom. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivosti, musí sa liečba eslikarbazepíniacetátom ukončiť.

#### Alela HLA-B\* 1502 - u thajskej, čínskej (Han) a iných ázijských populácií

Bolo preukázané, že HLA-B\* 1502 u osôb thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známych ako Stevens-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepíniacetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B\*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepíniacetátom 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 tieto osoby ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skríningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B\*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepíniacetátu prinesie väčší úžitok ako riziká.

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

#### Alela HLA-A\*3101- u populácie európskeho pôvodu a u japonskej populácie

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A\*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolaného nežiaduceho kožného účinku vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou (z angl. drug rash with eosinophilia DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A\*3101 ďalekosiahlo variuje 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, kým jej absencia môže toto riziko zredukovať z 5,0 % na 3,8 %.

Nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A\*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami.

Ak sa u pacientov s európskymi predkami alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A\*3101, je nutné zvážiť, či použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných zlúčenín prinesie väčší úžitok ako riziká.

#### Hyponatriémia

U 1,5 % pacientov liečených eslikarbazepínumacetátom 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 eslikarbazepínumacetátu. U pacientov s ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii už pred liečbou alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín) sa musia vyšetriť na hladiny sodíka v sére pred a počas terapie eslikarbazepínumacetátom. Hladiny sodíka v sére je takisto potrebné určovať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladiny sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa ukončiť užívanie eslikarbazepínumacetátu.

#### Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepínumacetátom boli pozorované predĺženia intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi zdravotnými stavmi (napr. nízke hladiny 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 eslikarbazepínumacetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepínumacetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

Eslibon obsahuje sodík:

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.

Eslikarbazepíniacetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. *In vitro* eslikarbazepín 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 môže byť potrebné v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepíniacetátom zvýšiť ich dávkovanie. *In vivo* eslikarbazepín môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby Eslibonom 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 Eslibonu tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežnom podávaní s Eslibonom. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepíniacetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. fenytoín).

##### Interakcie s inými antiepileptikami

###### *Karbamazepín*

V štúdiách na zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepíniacetátu 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 eslikarbazepíniacetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepíniacetátu. Výsledky skúšania na pacientoch 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 eslikarbazepíniacetátu.

###### *Fenytoín*

Výsledky klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepíniacetát 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 eslikarbazepíniacetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

###### *Lamotrigín*

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch s eslikarbazepíniacetátom 1 200 mg jedenkrát denne sa preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %) medzi eslikarbazepíniacetátom a lamotrigínom, 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 na zdravých jedincoch, ktorým boli súbežne podávané eslikarbazepíniacetát 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bola 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 používanie eslikarbazepíniumacetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

#### Iné lieky

##### *Perorálna antikoncepcia*

Podávanie eslikarbazepíniumacetátu 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 Eslibonom a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

##### *Simvastatín*

Štúdia na zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu a eslikarbazepíniumacetátu 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 eslikarbazepínu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

##### *Rosuvastatín*

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepíniumacetátom raz denne došlo zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36-39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy. Môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu, a to buď samotnej aktivity 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 eslikarbazepíniumacetátu 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 začatí alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepíniumacetátom.

##### *Digoxín*

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch nebol dokázaný efekt eslikarbazepíniumacetátu 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepíniumacetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

##### *Inhibitory monoamín oxidázy (IMAO)*

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepíniumacetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepíniumacetátom 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 užívajúce 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 môžu 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 a antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby eslikarbazepín acetátom. Eslikarbazepíniumacetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné používať alternatívnu, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby. 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 majú v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálne okolnosti pacientky.

### Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

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

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ sa po dôkladnom vyhodnotení vhodných alternatívnych možností liečby nepovažuje prínos za prevažujúci riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepíniumacetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie Eslibonu 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 a počas gravidity 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 eslikarbazepíniumacetát 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 eslikarbazepíniumacetátom prerušiť.

### Fertilita

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

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eslibon má mierny až stredný 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 pacientom 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 monoterapiou) sa eslikarbazepíniumacetátom 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 účinky mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepíniumacetátom.

Riziká zistené u eslikarbazepíniumacetátu 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 štúdií monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepíniumacetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním, boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

##### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

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

Na zoradenie nežiaducich účinkov 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 (častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Hypersenzitivita	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>			Hypotyreóza	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Syndróm inadekvátnej sekrécie ADH s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
				(krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov
<b>Psychické poruchy</b>		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti/ hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrat, ospalivosť	Bolesti hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dysestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	
<b>Poruchy oka</b>		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			Palpitácie, bradykardia	
<b>Poruchy ciev</b>			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			Epistaxa, bolesť v hrudi	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Nauzea, vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			Ochorenia pečene	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážky	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Reakcia na liečivo s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			Myalgia, poruchy metabolizmu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
<b>Porucha obličiek a močových ciest</b>			Infekcia močových ciest	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava, poruchy chôdze, asténia	Nepokoj, pocit chladu, periférny edém	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Nárast telesnej hmotnosti	Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti,	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
			zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného sodíku, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečeňových enzýmov	
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Toxicita lieku, pád, tepelné popáleniny	

#### Popis vybratých nežiaducich reakcií

##### *Poruchy oka a nervového systému*

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepínumacetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky: 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 eslikarbazepínumacetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

##### *Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie*

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepínumacetátom sa nevyskytli zriedkavé nežiaduce reakcie ako depresia kostnej drene, závažné kožné reakcie (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm), systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepínumacetátom.

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

#### Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepínumacetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepínumacetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepínumacetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %). Profil nežiaducich reakcií u 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 eslikarbazepíniacetátom diplopia (9,5 %), ospalivosť (7,4 %), závrat (6,3 %), krče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalivosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť eslikarbazepíniacetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepíniacetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnej bolesti (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalivosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka a vyrážky boli menej časté u detí ako u dospelých. Hyponatriémia sa hlásila iba u dospelých pacientov. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

#### 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 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 eslikarbazepíniacetátu 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 eslikarbazepíniacetátu nie je známy. Avšak elektrofyziologické štúdie *in vitro* naznačujú, že eslikarbazepíniacetát a jeho metabolity stabilizujú inaktívovaný stav elektrosenzitívnych sodíkových kanálov a tak bránia návratu do aktívovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

#### Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepíniacetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov na predklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívny účinok u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepíniacetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

#### Klinická účinnosť

##### *Dospelé osoby*

Účinnosť eslikarbazepíniacetátu ako prídavnej liečby sa preukázala v štyroch dvojito zaslepených placebo kontrolovaných klinických skúšaniach vo fáze III na 1 703 randomizovaných dospelých pacientoch s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepíniacetát sa testoval pri dávkach 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12-týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepíniacetát 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne signifikantne účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel osôb s  $\geq 50$  % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných osôb) v skúšaniach vo fáze III bol 19,3 % u placeba, 20,8 %

u eslikarbazepíniumacetátu 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepíniumacetátu 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepíniumacetátu 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepíniumacetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdií, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novodiagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepíniumacetát sa testoval pri dávkach 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 hladinu dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu hladinu. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepíniumacetátom 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 bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepíniumacetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika -4,28 %, 95 %-ný 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 eslikarbazepíniumacetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 %-ný 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 eslikarbazepíniumacetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepíniumacetát ( $p = 0,0002$ ).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepíniumacetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním. Účinnosť eslikarbazepíniumacetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepíniumacetát sa testoval pri dávkach 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 štúdií a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdií, v uvedenom poradí.

#### *Staršie osoby*

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepíniumacetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdií trvajúcej 26 týždňov, zahrňujúcej 72 starších pacientov (vo veku  $\geq 65$  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, kŕče a hyponatriémia (každý 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 pre informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. S eslikarbazepíniumacetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov ( $N = 27$ ) vo veku nad 65 rokov.

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepíniumacetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdií II. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov ( $N = 123$ ) a v jednej štúdií III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov ( $N = 304$ ). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebo kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia 305), v uvedenom poradí. Eslikarbazepíniumacetát sa skúšal v dávkach 20 a 30 mg/kg/deň až do maximálnej dávky 1 200 mg/deň. Cieľová dávka bola 30 mg/kg/deň v štúdií 208 a 20 mg/kg/deň v štúdií 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V štúdiu II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od začiatkovej hodnoty do udržiavacieho obdobia bolo významne ( $p < 0,001$ ) vyššie s eslikarbazepíniacetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). 42 pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepíniacetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu ( $\geq 50$  % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok významný rozdiel ( $p = 0,009$ ).

V štúdiu III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepíniacetátom (-18,1 % oproti začiatkovej hodnote) odlišovali od placeba (-8,6 % oproti začiatkovej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ( $p = 0,2490$ ). 41 pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepíniacetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu ( $\geq 50$  % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok 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 eslikarbazepíniacetátom 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 eslikarbazepíniacetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ( $p = 0,1040$ ). V štúdiu 305 bolo spolu 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg/deň). 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 eslikarbazepíniacetátom a s placebom, v uvedenom poradí ( $p = 0,1514$ ). Aj keď robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín je obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s eslikarbazepíniacetátom 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

Eslikarbazepíniacetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepíniacetátu v plazme pod limitom kvantifikácie.  $C_{max}$  eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke ( $t_{max}$ ). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču zodpovedá viac ako 90% dávky eslikarbazepíniacetátu.

### Distribúcia

Eslikarbazepín sa relatívne málo viaže na proteíny plazmy ( $< 40$  %), bez závislosti na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

### Biotransformácia

Eslikarbazepíniacetát 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 h. V skúšaníach so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10 - 20 h, u epileptických dospelých pacientov 13 - 20 h. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepíniacetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepíniacetát 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 eslikarbazepíniacetátu 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, približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

### Linearita/nelinearita

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

### Staršie osoby (viac ako 65 rokov)

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

### Porucha funkcie obličiek

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

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

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepíniacetátu.

### Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepíniacetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepíniacetátu. 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 eslikarbazepíniacetátu nerealizovalo.

### Pohlavie

Štúdie na zdravých jedincoch a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepíniacetátu.

### ***Pediatrická populácia***

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepíniacetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepíniacetátu v plazme pod limitom kvantifikácie.  $C_{max}$  eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h 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 eslikarbazepíniacetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2-6 rokov).

#### Deti vo veku 6 rokov a mladšie

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

#### Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú podobnú expozíciu eslikarbazepíniacetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov a u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepíniacetátu raz denne, v uvedenom poradí (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 eslikarbazepíniacetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

Pozoroval sa dôkaz nefrotoxicity v skúšaní toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch, ale nepozoroval sa v skúšaní s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

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

#### 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 lumbálnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepíniacetátom nenaznačujú 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. Eslikarbazepíniacetát 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 anomalíí. V peri/postnatálnych štúdiách u myší a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kroskarmelóza, sodná soľ  
povidón K30  
stearát horečnatý



## **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**

Transparentné alebo nepriehľadné PVC/PVDC/alumíniové blistre uložené v papierových škatuliach s obsahom 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Eslibon 200 mg tablety: 21/0340/18-S  
Eslibon 400 mg tablety: 21/0341/18-S  
Eslibon 600 mg tablety: 21/0342/18-S  
Eslibon 800 mg tablety: 21/0343/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. októbra 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2022