

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1 NAZIV LIJEKA

ARUPSAN 200 mg tablete

ARUPSAN 800 mg tablete

### 2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg eslikarbazepinacetata.

Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3 FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

200 mg: Bijele do bjelkaste, duguljaste, neobložene tablete s utisnutom oznakom „V1“ na jednoj strani i s razdjelnom crtom na drugoj strani. Veličina tablete iznosi približno 11,00 x 5,70 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

800 mg: Bijele do bjelkaste, duguljaste, neobložene tablete s utisnutom oznakom „V7“ na jednoj strani i s razdjelnom crtom na drugoj strani. Veličina tablete iznosi približno 19,00 x 9,80 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4 KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

ARUPSAN je indiciran kao:

- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja, sa ili bez sekundarne generalizacije, u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom;
- dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godine s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

ARUPSAN se može uzimati kao monoterapija ili kao dodatak već postojećoj antikonvulzivnoj terapiji. Preporučena početna doza je 400 mg jednom dnevno, koju se mora povećati na 800 mg jednom dnevno nakon jednog do dva tjedna. Na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati do 1200 mg jednom dnevno. Neki bolesnici na režimu monoterapije mogu imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

##### *Posebne populacije*

### *Starije osobe (iznad 65 godina starosti)*

U starije populacije nije potrebna prilagodba doze, pod uvjetom da je bubrežna funkcija očuvana. S obzirom na vrlo ograničene podatke o režimu monoterapije od 1600 mg u starijih osoba, ova se doza ne preporučuje u toj populaciji.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika, kako odraslih tako i djece starije od 6 godina, s oštećenjem funkcije bubrega te se dozu mora prilagoditi prema klirensu kreatinina (CLCR) kako slijedi:

- CLCR > 60 ml/min: nije potrebna prilagodba doze.
- CLCR 30-60 ml/min: početna doza od 200 mg (ili 5 mg/kg u djece starije od 6 godina) jednom dnevno ili 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina) svaki drugi dan tijekom 2 tjedna, nakon toga jednom dnevno u dozi od 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina). Međutim, na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati.
- CLCR < 30 ml/min: ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog nedostatnih podataka.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2) te se stoga primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

### *Pedijatrijska populacija*

#### *Djeca starija od 6 godina*

Preporučena početna doza je 10 mg/kg/dan jednom dnevno. Dozu se mora povećavati svakog tjedna ili svaka dva tjedna u koracima od 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, na osnovu individualnog odgovora. Maksimalna doza je 1200 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

#### *Djeca tjelesne težine od $\geq$ 60 kg*

Djeci tjelesne težine od 60 kg ili više se mora davati istu dozu kao i odraslima.

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata u djece u dobi od 6 godina ili manje nisu još ustanovljene. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuke o doziranju.

### Način primjene

Primjena kroz usta.

ARUPSAN se može uzeti s hranom ili bez nje.

### *Prelazak s jedne formulacije na drugu*

Budući da komparativni podaci o bioraspoloživosti lijeka ARUPSAN i drugih formulacija ovog lijeka (npr. sa suspenzija i obratno) nisu dostupni, prelazak bolesnika s jedne formulacije lijeka na drugu se mora obavljati uz oprez.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Suicidalne ideacije

Suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim djelatnim tvarima kod nekoliko indikacija. Meta analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za eslikarbazepinacetat. Stoga se bolesnike mora nadzirati u pogledu znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te se mora razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim skrbnicima) se mora savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova suicidalne ideacije ili suicidalnog ponašanja.

#### Poremećaji živčanog sustava

Eslikarbazepinacetat je povezan s nekim nuspojavama središnjeg živčanog sustava, kao što su omaglica i somnolencija, što može povećati nastanak slučajne ozljede.

#### Druga upozorenja i mjere opreza

Ako se primjena lijeka ARUPSAN prekida, preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

#### Kožne reakcije

Osip se javio kao nuspojava u 1,2 % ukupne populacije liječene lijekom ARUPSAN u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s epilepsijom. Prijavljeni su slučajevi urtikarije i angioedema u bolesnika koji su uzimali ARUPSAN. Angioedem u kontekstu reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije praćene laringealnim edemom može biti fatalan. Ako se razviju znakovi ili simptomi preosjetljivosti, primjena eslikarbazepinacetata mora se prekinuti odmah i mora se započeti zamjensko liječenje. Nakon stavljanja lijeka u promet, prilikom liječenja lijekom ARUPSAN prijavljene su teške kožne reakcije (SCARS; engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS; engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), koji mogu biti opasni po život ili fatalni. Prilikom propisivanja lijeka bolesnike se mora upozoriti na znakove i simptome te ih pažljivo nadzirati u pogledu pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primjena lijeka ARUPSAN mora se odmah prekinuti i treba razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno). Ako se u bolesnika pojave navedene reakcije, liječenje lijekom ARUPSAN ne smije se više nikad ponovno uvoditi.

#### Prisutnost alela HLA-B\* 1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han, pripadnika naroda Tai i pripadnika drugih azijskih naroda

Alel HLA-B\* 1502 u osoba porijeklom iz kineskog naroda Han i naroda Tai snažno je povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), kada se takve osobe liječe karbamazepinom. Kemijska struktura eslikarbazepinacetata slična je strukturi karbamazepina te je moguće da su bolesnici pozitivni na HLA-B\*1502 također izloženi riziku od SJS-a nakon liječenja eslikarbazepinacetatom. Prevalencija nositelja HLA-B\*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han i naroda Tai iznosi oko 10%. Kad god je to moguće, ove osobe se mora testirati na ovaj alel prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako je test na prisutnost alela HLA-B\*1502 pozitivan u ovih bolesnika, primjena eslikarbazepinacetata može se razmotriti ako se smatra da koristi nadmašuju rizike. Zbog prevalencije ovog alela u pripadnika drugih azijskih naroda (npr. preko 15% kod Filipinaca i Malezijaca), može se razmotriti potreba za genetskim testiranjem na prisutnost HLA-B\*1502 u populacijama izloženim riziku.

#### Prisutnost alela HLA-B\*3101 u populacijama europskog porijekla i japanskoj populaciji

Neki podaci ukazuju da je HLA-A\*3101 povezan s povećanim rizikom od nastanka kožnih nuspojava izazvanih karbamazepinom, uključujući SJS, TEN, kožni osip s eozinofilijom (DRESS) ili manje teškom akutnom generaliziranom egzantematoznom pustulozom (AGEP; engl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) i makulopapularnim osipom u osoba europskog porijekla i Japanaca. Učestalost alela HLA-A\*3101 značajno varira između etnički različitih populacija. Prevalencija alela HLA-A\*3101 kreće se od 2 do 5% u europskim populacijama te oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost alela HLA-A\*3101 može povećati rizik od kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom (većinom manje ozbiljnih) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među ispitanicima europskog porijekla, dok odsutnost alela može smanjiti rizik za 5,0% do 3,8%. Nisu dostupni dostatni podaci u prilog preporuci da se obavlja testiranje na HLA-A\*3101 prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako se za bolesnike europskog ili japanskog porijekla zna da su pozitivni na alel HLA-A\*3101, primjena karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se razmotriti ako se smatra da koristi nadmašuju rizike.

### Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je prijavljena nuspojava u 1,5% bolesnika liječenih lijekom ARUPSAN. Hiponatrijemija je u većini slučajeva asimptomatska, ali može biti popraćena kliničkim simptomima kao što su pogoršanje napadaja, konfuzija i smanjena svijest. Učestalost hiponatrijemije povećava se s povećanjem doze eslikarbazepinacetata. U bolesnika s postojećim oboljenjem bubrega koje dovodi do hiponatrijemije ili u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima koji sami mogu dovesti do hiponatrijemije (npr. diuretici, dezmozpresin, karbamazepin), razine natrija u serumu se moraju pregledati prije početka i tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Osim toga, razine natrija u serumu se moraju utvrditi ako se jave klinički znakovi hiponatrijemije. Osim toga, razine natrija u serumu se moraju utvrditi tijekom rutinskih laboratorijskih pretraga. Ako se razvije klinički značajna hiponatrijemija, liječenje eslikarbazepinacetatom se mora prekinuti.

### PR interval

Produljenja PR intervala uočena su u kliničkim ispitivanjima s eslikarbazepinacetatom. Potreban je oprez u bolesnika s medicinskim stanjima (npr. niske razine tiroksina, poremećaji srčane provodljivosti) ili prilikom istodobnog uzimanja lijekova za koje je poznato da su povezani s produljenjem PR intervala.

### Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te se dozu mora prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s vrijednošću CLCR < 30 ml/min ne preporučuje se primjena zbog nedostatnih podataka.

### Oštećenje funkcije jetre

Budući da su klinički podaci u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeni, a farmakokinetički i klinički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne postoje, eslikarbazepinacetat se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, dok se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena ne preporučuje.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

Eslikarbazepinacetat se u opsežnoj mjeri pretvara u eslikarbazepin, koji se uglavnom eliminira putem glukuronidacije. *In vitro* eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i UDP-glukuronil transferaza. *In vivo* eslikarbazepin je pokazao inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Stoga može biti potrebno povećanje doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4, kada se koriste istodobno s eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepin *in vivo* može imati inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDB-glukuronil transferaza. Prilikom početka ili prekida liječenja lijekom ARUPSAN ili prilikom promjene doze, mogu biti potrebna 2 do 3 tjedna da se dosegne nova razina aktivnosti enzima. Ta se zadržka mora uzeti u obzir kada se ARUPSAN koristi neposredno prije ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji zahtijevaju prilagodbu doze prilikom istodobne primjene s lijekom ARUPSAN. Eslikarbazepin ima inhibirajuće djelovanje na CYP2C19. Stoga može doći do pojave interakcija kada se istodobno primjenjuju visoke doze eslikarbazepinacetata s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin).

### Interakcije s drugim antiepileptičkim lijekovima

#### *Karbamazepin*

U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena eslikarbazepinaceta u dozi od 800 mg jednom dnevno i eslikarbazepinacetata u dozi od 400 mg dvaput dnevno dovela je do prosječnog smanjenja izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu za 32%, što je vjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije. Nije zabilježena promjena izloženosti karbamazepinu ili njegovom metabolitu karbamazepinepoksidu. Na temelju individualnog odgovora, može biti potrebno povećanje doze eslikarbazepinacetata ako se primjenjuje istodobno s karbamazepinom. Rezultati ispitivanja na bolesnicima pokazali su da je istodobno liječenje povećalo rizik od pojave sljedećih nuspojava: diplopija, poremećaj koordinacije i omaglica. Ne može se isključiti rizik od povećanja drugih specifičnih nuspojava uzrokovanih istodobnom primjenom karbamazepina i eslikarbazepinacetata.

#### *Fenitoin*

U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena eslikarbazepinaceta u dozi od 1200 mg jednom dnevno i fenitoina dovela je do prosječnog smanjenja izloženosti aktivnom metabolitu, eslikarbazepinu, za 31 do 33%, što je najvjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije, kao i do prosječnog povećanja izloženosti fenitoinu za 31 do 35%, što je najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C19. Na temelju individualnog odgovora, može biti potrebno povećanje doze eslikarbazepinacetata i smanjenje doze fenitoina.

#### *Lamotrigin*

Glukuronidacija je glavni metabolički put za eslikarbazepin i lamotrigin te se stoga mogu očekivati interakcije. U ispitivanju na zdravim ispitanicima, eslikarbazepinacetat od 1200 mg jednom dnevno pokazao je manju prosječnu farmakokinetičku interakciju (izloženost lamotriginu je smanjena za 15%) između eslikarbazepinacetata i lamotrigina te posljedično nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti, u nekih osoba učinak može biti klinički relevantan.

#### *Topiramata*

U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena eslikarbazepinacetata od 1200 mg jednom dnevno i topiramata nije pokazala značajne promjene u izloženosti eslikarbazepinacetatu, ali je pokazala 18%-tno smanjenje izloženosti topiramatu, najvjerojatnije uzrokovano smanjenom bioraspoloživošću topiramata. Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Valproat i levetiracetam*

Populacijska farmakokinetička analiza ispitivanja faze III u odraslih bolesnika s epilepsijom pokazala je da istodobna primjena s valproatom ili levetiracetamom nije utjecala na izloženost eslikarbazepinu, ali to nije provjereno konvencionalnim ispitivanjima interakcija.

### *Okskarbazepin*

Ne preporučuje se istodobna primjena eslikarbazepinacetata s okskarbazepinom jer može dovesti do prekomjerne izloženosti aktivnim metabolitima.

### Ostali lijekovi

#### *Oralni kontraceptivi*

Primjena eslikarbazepinacetata od 1200 mg jednom dnevno kod ispitanica koje koriste kombinirane oralne kontraceptive pokazala je prosječno smanjenje od 37% u sistemskoj izloženosti levonorgestrelu i 42% u sistemskoj izloženosti etinilestradiolu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti adekvatnu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ARUPSAN i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

#### *Simvastatin*

Ispitivanje na zdravim ispitanicima pokazalo je prosječno smanjenje od 50% u sistemskoj izloženosti simvastatinu kada se primjenjuje istodobno s eslikarbazepinacetatom od 800 mg jednom dnevno, što je najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Može biti potrebno povećanje doze simvastatina kada se primjenjuje istodobno s eslikarbazepinacetatom.

#### *Rosuvastatin*

Primijećeno je prosječno smanjenje sistemske izloženosti od 36 do 39% u zdravih ispitanika kada se rosuvastatin primjenjivao istodobno s eslikarbazepinacetatom od 1200 mg jednom dnevno. Mehanizam ovog smanjenja nije poznat, ali razlog bi mogao biti utjecaj samo na sposobnost transportne aktivnosti rosuvastatina ili u kombinaciji s indukcijom njegovog metabolizma. Budući da je odnos između izloženosti lijeku i njegove aktivnosti nejasan, preporučuje se praćenje odgovora na terapiju (npr. razine kolesterola).

#### *Varfarin*

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata od 1200 mg jednom dnevno s varfarinom pokazala je malo (23%), ali statistički značajno, smanjenje izloženosti S-varfarinu. Nije zabilježen učinak na farmakokinetiku R-varfarina ili zgrušavanje. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti u interakciji, s posebnom pažnjom se mora pratiti INR tijekom prvih tjedana nakon početka ili prekida istodobnog liječenja varfarinom i eslikarbazepinacetatom.

#### *Digoksin*

Ispitivanje na zdravim ispitanicima nije pokazalo učinak eslikarbazepinacetata od 1200 mg jednom dnevno na farmakokinetiku digoksina, što sugerira da eslikarbazepinacetat nema nikakav učinak na transporter P-glikoprotein.

#### *Inhibitori monoaminoooksidaze (inhibitori MAO)*

Na temelju strukturnog odnosa eslikarbazepinacetata i tricikličkih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između eslikarbazepinacetata i inhibitora MAO.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### Rizici vezani za epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Dokazano je da je u potomstvu žena s epilepsijom koje su primale liječenje antiepilepticima prevalencija malformacija dva do tri puta veća od stope od oko 3% u općoj populaciji. Najčešće su prijavljeni slučajevi rascjepa usne, kardiovaskularnih malformacija i oštećenja neuralne cijevi. Specijalistički medicinski savjet o potencijalnom riziku po plod od napadaja i od liječenja antiepilepticima nužno je dati svim ženama reproduktivne dobi koje primaju liječenje antiepilepticima, a osobito ženama koje planiraju zatrudnjeti i trudnicama. Treba izbjeći nagli



prekid terapije antiepileptičkim lijekovima, jer to može dovesti do napadaja koji mogu imati ozbiljne posljedice po ženu i nerođeno dijete.

Monoterapija je poželjna za liječenje tijekom trudnoće kad god je to moguće jer terapija s više antiepileptičkih lijekova može biti povezana s većim rizikom od prirođenim malformacija nego monoterapija, ovisno o povezanim antiepileptičkim lijekovima.

Uočeni su neurološki razvojni poremećaji u djece čije su majke s epilepsijom primale liječenje antiepilepticima. Nisu dostupni podaci za ovaj rizik kod primjene eslikarbazepinacetata.

#### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepinacetat ima negativnu interakciju s oralnim kontraceptivima. Stoga se mora koristiti zamjenska, učinkovita i sigurna metoda kontracepcije tijekom liječenja i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa nakon što je liječenje prekinuto. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati o primjeni drugih učinkovitih i sigurnih metoda kontracepcije. Treba koristiti najmanje jednu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva dopunska oblika kontracepcije uključujući metodu barijere. Prilikom odabira metode kontracepcije potrebno je procijeniti uvjete za svaki pojedinačni slučaj, uz uključivanje bolesnice u razgovor.

#### Rizik povezan s eslikarbazepinacetatom

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3 „Plodnost“). Nije poznato kakav je rizik u ljudi (uključujući rizik od prirođenih malformacija, neuroloških razvojnih poremećaja i drugih toksičnih učinaka).

Eslikarbazepinacetat se ne smije koristiti tijekom trudnoće izuzev ako se procijeni da korist premašuje rizik nakon pažljivog razmatranja drugih prikladnih mogućnosti liječenja).

Ako žene koje primaju eslikarbazepinacetat zatrudne ili planiraju zatrudnjeti, mora se pažljivo ponovno razmotriti primjenu lijeka ARUPSAN. Mora se koristiti najmanju učinkovitu dozu, a kad je god to moguće mora se preferirati monoterapiju, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Bolesnice se mora upozoriti na mogućnost povećanog rizika od malformacija i pružiti im priliku za antenatalni probir.

#### *Praćenje i prevencija*

Antiepileptički lijekovi mogu doprinijeti nedostatku folne kiseline, mogućem dodatnom uzroku pojave fetalnih abnormalnosti. Preporučuje se upotreba dodatka folne kiseline prije i tijekom trudnoće. S obzirom da djelotvornost ovog dodatka nije dokazana, specifična antenatalna dijagnoza može se ponuditi i ženama koje uzimaju dodatak folne kiseline.

#### *Novorođenčad*

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi izazvani antiepileptičkim lijekovima. Kao preventivna mjera, vitamin K1 se mora primjenjivati u zadnjih nekoliko tjedana trudnoće i u novorođenčeta.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eslikarbazepinacetat u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje eslikarbazepina u majčino mlijeko. S obzirom na to da se rizik za dojenčad ne može isključiti, dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom.

#### Plodnost

Nema podataka o učincima eslikarbazepinacetata na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti nakon liječenja eslikarbazepinacetatom (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ARUPSAN malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod nekih bolesnika mogu se javiti omaglica, somnolencija ili poremećaji vida, osobito na početku liječenja. Stoga se bolesnike mora savjetovati da im fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje strojevima ili vozilima mogu biti smanjenje i da se ne preporučuje upravljati strojevima ili vozilima dok se ne utvrdi da njihova sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti nije narušena.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima (kao dodatna terapija i kao monoterapija), 2434 bolesnika s parcijalnim napadajima liječeno je eslikarbazepinacetatom (1983 odraslih bolesnika i 451 pedijatrijski bolesnik), a u 51% od tih bolesnika javile su se nuspojave.

Nuspojave su obično bile blage do umjerene i javljale su se uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja eslikarbazepinacetatom.

Rizici utvrđeni za ARUPSAN uglavnom su nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova i ovisne o dozi. Najčešće prijavljene nuspojave, u placebom kontroliranim ispitivanjima dodatne terapije u odraslih bolesnika s epilepsijom i u aktivno kontroliranom ispitivanju monoterapije u kojem se eslikarbazepinacetat uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, bile su omaglica, somnolencija, glavobolja i mučnina. Većina nuspojava zabilježena je u < 3% ispitanika u svakoj ispitivanoj skupini.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prilikom liječenja lijekom ARUPSAN prijavljene su teške kožne reakcije (SCARS; engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS; engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku prikazane su nuspojave povezane s eslikarbazepinacetatom prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja u promet.

Korištena je sljedeća konvencija za klasifikaciju nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  to < 1/10), manje često ( $\geq 1/1000$  i < 1/100) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s primjenom lijeka ARUPSAN prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija	trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			hipotireoza	



<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		hiponatrijemija, smanjen apetit	neravnoteža elektrolita, dehidracija, hipokloremija	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (ADH) sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, smanjenja osmolalnosti seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, konfuznog stanja ili drugi znakovi i simptomi
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		nesanica	psihotični poremećaji, apatija, depresija, nervoza, agitacija, razdražljivost, deficit pažnje / hiperaktivni poremećaj, konfuzno stanje, promjene raspoloženja, plač, psihomotorna retardacija, anksioznost	

<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica, somnolencija	glavobolja, smetnje pažnje, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže	abnormalna koordinacija, oštećenje pamćenja, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, dizestezija, distonija, letargija, parosmija, cerebelarni sindrom, konvulzije, periferna neuropatija, nistagmus, poremećaj govora, dizartrija, osjećaj žarenja, parestezija, migrena	
<b>Poremećaji oka</b>		diplopija, zamućen vid	oštećenje vida, oscilopsija, poremećaji binokularnih pokreta očiju, očna hiperemija	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		vertoglavica	hipoakuzija, tinitus	
<b>Srčani poremećaji</b>			palpitacije, bradikardija	
<b>Krvožilni poremećaji</b>			hipertenzija (uključujući hipertenzivnu u krizu), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila, periferna	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			epistaksa, bol u prsnom košu	

<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		mučnina, povraćanje, proljev	konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, suha usta, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, gingivitis, melena, zubobolja	pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			poremećaj jetre	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, poremećaj kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem, urtikarija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			mialgija, poremećaj metabolizma kostiju, slabost u mišićima, bol u ekstremitetima	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			infekcija mokraćnih puteva	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor, poremećaj hoda, astenija	malaksalost, zimica, periferni edem	

<b>Pretrage</b>			snižen krvni tlak, gubitak tjelesne težine, povišen krvni tlak, smanjen natrij u krvi, smanjeni kloridi u krvi, povišen osteokalcin, smanjen hematokrit, smanjen hemoglobin, jetreni enzimi	
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			toksičnost lijeka, pad, toplinska opeklina	

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Poremećaji oka i živčanog sustava*

U bolesnika koji su istodobno primali karbamazepin i eslikarbazepinacetat u placebom kontroliranim ispitivanjima zabilježene su sljedeće nuspojave: diplopija (11,4% ispitanika koji su istodobno primali karbamazepin, 2,4% bolesnika koji nisu istodobno primali karbamazepin), poremećaj koordinacije (6,7% s istodobnom primjenom karbamazepina, 2,7% bez istodobne primjene karbamazepina) i omaglica (30,0% s istodobnom primjenom karbamazepina, 11,5% bez istodobne primjene karbamazepina), vidjeti dio 4.5.

##### *PR interval*

Primjena eslikarbazepinacetata povezana je s produljenjem PR intervala. Mogu se javiti nuspojave povezane s produljenjem PR intervala (npr. AV blok, sinkopa, bradikardija).

##### *Nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova*

Rijetke nuspojave kao što su depresija koštane srži, anafilaktičke reakcije, sistemski eritemski lupus ili ozbiljne srčane aritmije nisu se javile tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u programu epilepsije s eslikarbazepinacetatom. Međutim, prijavljene su kod okskarbazepina. Stoga se njihova pojava nakon liječenja eslikarbazepinacetatom ne može isključiti.

Prijavljeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kod bolesnika na dugoročnoj terapiji strukturno srodnim antiepileptičkim lijekovima karbamazepina i okskarbazepina. Nije utvrđen mehanizam kojim utječe na metabolizam kostiju.

#### Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike s parcijalnim napadajima u dobi od 2 do 18 godina (238 bolesnika koji su liječeni eslikarbazepinacetatom i 189 bolesnika koji su primali placebo), nuspojave su se javile u 35,7% bolesnika koji su liječeni eslikarbazepinacetatom i u 19% bolesnika koji su primali placebo.

Najčešće nuspojave u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (5,0%), somnolencija (8,0%) i povraćanje (4,6%).

Profil nuspojava eslikarbazepinacetata općenito je sličan u svim dobnim skupinama. U dobnj skupini od 6 do 11 godina najčešće nuspojave primijećene u više od dva bolesnika liječena eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (9,5%), somnolencija (7,4%), omaglica (6,3%), konvulzije (6,3%) i mučnina (3,2%), a u dobnj skupini od 12 do 18 godina to su bile somnolencija (7,4%), povraćanje (4,2%), diplopija (3,2%) i umor (3,2%). Sigurnost lijeka ARUPSAN u djece u dobi od 6 godina ili manje nije još ustanovljena.

Sigurnosni profil eslikarbazepinacetata bio je općenito sličan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, izuzev u pogledu agitacije (često, 1,3%) i boli u abdomenu (često, 2,1%) koji su bili češći u djece nego u odraslih. Omaglica, somnolencija, vrtoglavica, astenija, poremećaj hoda, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže, zamućen vid, proljev, osip i hiponatrijemija bili su manje česti u djece nego u odraslih. Alergijski dermatitis (manje često, 0,8%) prijavljen je samo u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji prikupljeni u otvorenim produžecima ispitivanja faze III bili su u skladu s već poznatim sigurnosnim profilom lijeka, bez značajnih novih saznanja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja eslikarbazepinacetatom prvenstveno se odnose na simptome središnjeg živčanog sustava (npr. napadaji svih vrsta, epileptični status) i srčanih poremećaja (npr. srčana aritmija). Ne postoji poznati specifični antidot. Mora se primijeniti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje. Metaboliti eslikarbazepinacetata mogu se po potrebi učinkovito odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF04

#### Mehanizam djelovanja

Nisu poznati točni mehanizmi djelovanja eslikarbazepinacetata. Međutim, *in vitro* elektrofiziološka ispitivanja ukazuju da i eslikarbazepinacetat i njegovi metaboliti stabiliziraju inaktivirano stanje o naponu ovisnih natrijevih kanala, onemogućavajući njihov povratak u aktivno stanje, a time sprječavaju opetovano okidanje neurona.

#### Farmakodinamički učinak

Eslikarbazepinacetat i njegovi aktivni metaboliti sprječavaju razvoj napadaja u nekliničkim modelima predviđanja antikonvulzivne djelotvornosti u ljudi. U ljudi, farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata prvenstveno se ostvaruje putem aktivnog metabolita eslikarbazepina.

#### Klinička djelotvornost

##### *Odrasla populacija*

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije dokazana je u četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III na 1703 randomizirana odrasla bolesnika s parcijalnom epilepsijom refraktornom na liječenje s jednim do tri istodobna antiepileptička lijeka. Okskarbazepin i felbammat nisu bili dozvoljeni kao istodobni lijekovi u navedenim ispitivanjima. Eslikarbazepinacetat je ispitivan u dozama od 400 mg (samo u ispitivanjima -301 i -302), 800 mg i 1200 mg, jednom dnevno. Eslikarbazepinacetat u dozi od od 800 mg jednom dnevno i od 1200 mg jednom dnevno bio je značajno učinkovitiji od placeba u smanjenju učestalosti napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja održavanja. Postotak ispitanika s  $\geq 50\%$ -tnim smanjenjem (analizirano 1581) učestalosti napadaja tijekom ispitivanja faze III iznosio je 19,3% za placebo, 20,8% za eslikarbazepinacetat od 400 mg, 30,5% za eslikarbazepinacetat od 800 mg i 35,3% za eslikarbazepinacetat od 1200 mg dnevno.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata u obliku monoterapije dokazana je u dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom (karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem) ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 815 randomiziranih odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima.

Eslikarbazepinacetat je ispitivan u dozama od 800 mg, 1200 mg i 1600 mg primjenjivanim jednom dnevno. Doze aktivnog komparatora, karbamazepina s kontroliranim oslobađanjem bile su 200 mg, 400 mg i 600 mg primjenjivane dvaput dnevno. Svi su ispitanici randomizirani da primaju najnižu razinu doze i doza se povećavala na sljedeću razinu samo ako su imali napadaj. Od 815 randomiziranih bolesnika, 401 bolesnik primao je eslikarbazepinacetat jednom dnevno [271 bolesnik (67,6%) ostao je na dozi od 800 mg, 70 bolesnika (17,5%) ostalo je na dozi od 1200 mg, a 60 bolesnika (15,0%) primalo je dozu od 1600 mg]. U primarnoj analizi djelotvornosti, u kojoj su ispitanici koji su napustili ispitivanje smatrani ispitanicima bez odgovora, 71,1% ispitanika klasificirano je kao „bez napadaja“ u skupini koja je primala eslikarbazepinacetat, a 75,6% u skupini koja je primala karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem, tijekom 26-tjednog razdoblja procjene (prosječna razlika u riziku -4,28%, 95%-tni interval pouzdanosti: [-10,30; 1,74]. Učinak liječenja primijećen tijekom 26-tjednog razdoblja procjene održan je preko godine dana liječenja, pri čemu je 64,7% ispitanika koji su primali eslikarbazepinacetat i 70,3% ispitanika koji su primali karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem klasificirano kao „bez napadaja“ (prosječna razlika u riziku -5,46%, 95%-tni interval pouzdanosti: [-11,88; 0,97]. U analizi neuspješnog liječenja (rizika od napadaja) temeljenoj na analizi vremena do pojave događaja (Kaplan-Meierova analiza i Coxova regresija), Kaplan-Meierova procjena za rizik od napadaja na kraju razdoblja procjene iznosila je 0,06 za karbamazepin i 0,12 za eslikarbazepinacetat, a nakon godinu dana rizik se dodatno povećao na 0,11 za karbamazepin i 0,19 za eslikarbazepinacetat ( $p=0,0002$ ).

Nakon godine dana, vjerojatnost da će se ispitanici povući iz ispitivanja zbog nuspojava ili izostanka djelotvornosti lijeka iznosila je 0,26 za eslikarbazepinacetat i 0,21 za karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem.

Djelotvornost eslikarbazepinacetat kod preleska na monoterapiju ispitivana je u dva dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana ispitivanja na 365 odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima.

Eslikarbazepinacetat je ispitivan u dozama od 1200 mg i 1600 mg jednom dnevno. Stopa bolesnika bez napadaja tijekom čitavog 10-tjednog razdoblja primjene monoterapije bila je 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) u jednom ispitivanju, a 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) u drugom ispitivanju.

#### *Starije osobe*

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u starijih bolesnika ispitivane su u nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, u kojem su sudjelovale 72 starije osobe (u dobi od  $\geq 65$  godina). Podaci pokazuju da je incidencija nuspojava u ovoj populaciji (65,3%) slična incidenciji u općoj populaciji uključenoj u dvostruko slijepa ispitivanja epilepsije (66,8%). Najčešće pojedinačne nuspojave bile su omaglica (12,5% ispitanika), somnolencija (9,7%), umor, konvulzije i hiponatrijemija (svaka po 8,3%), nazofaringitis (6,9%) i infekcija gornjih dišnih puteva (5,6%). Ukupno 50 od 72 ispitanika koji su započeli ispitivanje završilo je 26-tjedno razdoblje liječenja, što odgovara stopi zadržavanja od 69,4% (vidjeti dio 4.2 za informacije za primjenu u starijih osoba). Podaci o primjeni režima monoterapije u starijoj populaciji su ograničeni. Samo nekoliko bolesnika (N=27) starijih od 65 godina liječeno je eslikarbazepinacetatom u ispitivanju primjene monoterapije.



### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u djece ispitivana je u jednom ispitivanju faze II u kojem su sudjelovala djeca u dobi od 6 do 16 godina (N=123) i u jednom ispitivanju faze III u kojem su sudjelovala djeca u dobi od 2 do 18 godina (N=304). Oba ispitivanja bila su dvostruko slijepa i placebom kontrolirana s trajanjem faze održavanja od 8 tjedana (ispitivanje 208) odnosno 12 tjedana (ispitivanje 305). Ispitivanje 208 uključivalo je dva dodatna dugoročna, otvorena produžetka (1 godina u dijelu II i 2 godine u dijelu III), dok je ispitivanje 305 uključivalo četiri dodatna dugoročna, otvorena produžetka (1 godina u dijelovima II, III i IV i 2 godine u dijelu V). Eslikarbazepinacetat je ispitivan u dozama od 20 i 30 mg/kg/dnevno do maksimalne doze od 1200 mg dnevno. Ciljna doza u ispitivanju 208 iznosila je 30 mg/kg/dnevno, a u ispitivanju 305 iznosila je 20 mg/kg/dnevno. Doze su se mogle prilagođavati na temelju podnošljivosti i odgovora na liječenje.

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze II, procjena djelotvornosti bila je sekundarni cilj. Smanjenje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja od početnih vrijednosti do razdoblja održavanja bilo je značajno veće ( $p < 0,001$ ) za eslikarbazepinacetat (-34,8%) u usporedbi s placebom -13,8%). Četrdeset dva bolesnika (50,6%) u skupini koja je primala eslikarbazepinacetat u usporedbi s 10 bolesnika (25,0%) u skupini koja je primala placebo postigla su odgovor na liječenje ( $\geq 50\%$ -tno smanjenje standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo značajnom razlikom ( $p=0,009$ ).

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze III, smanjenje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja za eslikarbazepinacetat (-18,1% u odnosu na početne vrijednosti) razlikovalo se od placeba (-8,6% u odnosu na početne vrijednosti) ali nije bilo statistički značajno ( $p=0,2490$ ). Četrdeset jedan bolesnik (30,6%) u skupini koja je primala eslikarbazepinacetat u usporedbi s 40 bolesnika (31,0%) u skupini koja je primala placebo postigao je odgovor na liječenje ( $\geq 50\%$ -tno smanjenje standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo neznačajnom razlikom ( $p=0,9017$ ). Provedene su *post-hoc* analize podskupina za ispitivanje faze III po dobi i iznad 6 godina starosti, kao i po dozi. U djece starije od 6 godina, 36 bolesnika (35,0%) u skupini koja je primala eslikarbazepinacetat u usporedbi s 29 bolesnika (30,2%) u skupini koja je primala placebo postiglo je odgovor na liječenje ( $p=0,4759$ ), a smanjenje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja bilo je veće u skupini koja je primala eslikarbazepinacetat u odnosu na skupinu koja je primala placebo (-24,4% u odnosu na -10,5%), ali razlika od 13,9% nije bila statistički značajna ( $p=0,1040$ ). Ukupno 39% bolesnika u ispitivanju 305 titrirano je do maksimalne moguće doze (30 mg/kg/dnevno). Među njima, kada se isključe bolesnici u dobi od 6 godina i mlađi, 14 (48,3%) bolesnika u skupini koja je primala eslikarbazepinacetat i 11 (30,6%) bolesnika u skupini koja je primala placebo postiglo je odgovor na lijek ( $p=0,1514$ ). Iako je robusnost ovih *post-hoc* analiza podskupina ograničena, podaci ukazuju na porast učinka ovisan o starosnoj dobi i dozi.

U jednogodišnjem otvorenom produžetku (dio II) ispitivanja faze III (ITT skup N=225), ukupna stopa bolesnika koji su postigli odgovor bila je 46,7% (kontinuirani porast s 44,9% (1. do 4. tjedna) na 57,5% (od > 40. tjedna)). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja bio je 6,1 (smanjujući se sa 7,0 (1. do 4. tjedna) na 4,0% (od > 40. tjedna), što je dovelo do medijana relativne promjene u odnosu na početno razdoblje od -46,7%). Medijan relativne promjene bio je veći u prethodnoj skupini koja je primala placebo (-51,4%) nego u prethodnoj skupini koja je primala ESL (-40,4%). Udio bolesnika s pogoršanjem (porast od  $\geq 25\%$ ) u odnosu na početno razdoblje iznosio je 14,2%.

U 3 otvorena produžetka ispitivanja (ITT skup N=148), ukupna stopa bolesnika koji su postigli odgovor bila je 26,6% u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima od III do V (tj. u zadnja 4 tjedna u dijelu II). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 2,4 (što je dovelo do medijana relativne promjene u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima od III do V od -22,9%). Ukupni medijan relativnog smanjenja u dijelu I bio je veći u bolesnika koji su primali ESL (-25,8%) nego u bolesnika koji su primali placebo (-16,4%). Ukupni udio bolesnika s pogoršanjem (porast od  $\geq 25\%$ ) u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima od III do V iznosio je 25,7%.

Od 183 bolesnika koji su dovršili I i II dio ispitivanja, 152 bolesnika su uključena u III dio. Od tog broja, 65 bolesnika je primalo ESL, a 87 bolesnika je primalo placebo tijekom dvostruko slijepog dijela ispitivanja. Četrnaest bolesnika (9,2%) je primalo ESL do kraja otvorenog dijela V. Najčešći razlog za povlačenje iz ispitivanja tijekom bilo kojeg dijela ispitivanja bio je na zahtjev naručitelja ispitivanja (30 bolesnika u dijelu III [19,7% bolesnika koji su uključeni u dio III ispitivanja], 9 u dijelu IV [9,6% bolesnika koji su uključeni u dio IV ispitivanja], i 43 u dijelu V (64,2% bolesnika koji su uključeni u dio V ispitivanja)).

Uzimajući u obzir ograničenja podataka dobivenih u otvorenom nekontroliranom ispitivanju, dugotrajni odgovor na eslikarbazepinacetat u otvorenim dijelovima ispitivanja bio je općenito održan.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ARUPSAN u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Eslikarbazepinacetat se u opsežnoj mjeri pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Vrijednost C<sub>max</sub> za eslikarbazepin postiže se 2 do 3 sata nakon primjene doze (t<sub>max</sub>). Može se pretpostaviti da je bioraspoloživost velika s obzirom da količina metabolita u urinu odgovara više od 90% doze eslikarbazepinacetata.

### Distribucija

Veživanje eslikarbazepina za proteine plazme relativno je nisko (< 40%) i neovisno o koncentraciji. *In vitro* ispitivanja pokazala su da na veživanje za proteine plazme ne utječe značajno prisutnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida. Prisutnost eslikarbazepina nije u značajnoj mjeri utjecala na veživanje varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida.

### Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se brzo i u opsežnoj mjeri biotransformira u svoj glavni aktivni metabolit eslikarbazepin putem hidrolitičkog metabolizma prvog prolaska. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon 4 do 5 dana doziranjem jednom dnevno, što je u skladu s efektivnim poluvijekom eliminacije od 20 do 24 sata. U ispitivanjima na zdravim ispitanicima i odraslim bolesnicima s epilepsijom, prividni poluvijek eliminacije eslikarbazepina iznosio je 10 do 20 sati odnosno 13 do 20 sati. Manji metaboliti u plazmi su R-likarbazepin i okskarbazepin, koji su dokazano aktivni, te konjugati glukuronske kiseline s eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepin, R-likarbazepin i okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat ne utječe na svoj metabolizam ili klirens.

Eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i ima inhibirajuće djelovanje na CYP2C19 (kako je navedeno u dijelu 4.5).

U ispitivanjima eslikarbazepina na svježim ljudskim hepatocitima uočena je blaga indukcija glukuronidacije posredovane UGT1A1.

### Eliminacija

Metaboliti eslikarbazepinacetata eliminiraju se iz sistemske cirkulacije prvenstveno izlučivanjem putem bubrega, u nepromijenom obliku i u obliku konjugata glukuronida. Ukupno, eslikarbazepin i njegov glukuronid čine više od 90% ukupnih metabolita izlučenih putem urina, približno dvije trećine u nepromijenjenom obliku i jedna trećina u obliku konjugata glukuronida.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 400 do 1200 mg i u zdravih ispitanika i u bolesnika.

### Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Farmakokinetički profil eslikarbazepinacetata nepromijenjen je u starijih bolesnika s klirensom kreatinina > 60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Metaboliti eslikarbazepinacetata eliminiraju se iz sistemske cirkulacije prvenstveno izlučivanjem putem bubrega. Ispitivanje na odraslim bolesnicima s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazalo je da klirens ovisi o funkciji bubrega. Tijekom liječenja ARUPSAN prilagodba doze se preporučuje u bolesnika, kako odraslih tako i djece starije od 6 godina, s klirensom kreatinina < 60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

U djece u dobi od 2 do 6 godina ne preporučuje se primjena eslikarbazepinacetata. U toj dobi intrinzička aktivnost procesa eliminacije nije još dozrela.

Hemodijaliza uklanja metabolite eslikarbazepinacetata iz plazme.

### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i metabolizam eslikarbazepinacetata ispitivani su u zdravih ispitanika i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nakon ponovljenih peroralnih doza. Umjereni oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### Spol

Ispitivanja na zdravim ispitanicima i bolesnicima pokazala su da spol ne utječe na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata.

### ***Pedijatrijska populacija***

Slično kao u odraslih, eslikarbazepinacetat se u opsežnoj mjeri pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Vrijednost C<sub>max</sub> za eslikarbazepin postiže se 2 do 3 sata nakon primjene doze (t<sub>max</sub>). Pokazalo se da tjelesna težina utječe na volumen distribucije i klirens. Nadalje, nije moguće isključiti ulogu starosne dobi na klirens eslikarbazepinacetata neovisno o težini, osobito u najmlađoj dobnoj skupini (od 2 do 6 godina).

### Djeca u dobi od 6 i manje godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da su u podskupini djece u dobi od 2 do 6 godina potrebne doze od 27,5 mg/kg/dnevno i 40 mg/kg/dnevno da bi se postigla izloženost koja je ekvivalentna terapijskim dozama od 20 i 30 mg/kg/dnevno u djece starije od 6 godina.

### Djeca starija od 6 godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da je primijećena usporediva izloženost eslikarbazepinu između doze od 20 i 30 mg/kg/dnevno u djece starije od 6 godina i odraslih nakon primjene doze od 800 odnosno 1200 mg eslikarbazepinacetata jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nuspojave zabilježene u ispitivanjima na životinjama javljaju se na razinama izloženosti značajno nižim od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu (glavnom i farmakološki aktivnom metabolitu eslikarbazepinacetata). Stoga, granice sigurnosti na temelju komparativne izloženosti još nisu utvrđene.

Dokazi o nefrotoksičnosti uočeni su u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali nisu uočeni u ispitivanjima na miševima ili psima te je u skladu s pogoršanjem spontane kronične progresivne nefropatije kod ove vrste.

Centrilobularna hipertrofija jetre zabilježena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora, a uočena je i povećana incidencija tumora jetre u ispitivanjima karcinogenosti na miševima; ovi su rezultati u skladu s indukcijom mikrosomalnih enzima, učinku koji nije uočen u bolesnika koji primaju eslikarbazepinacetat.

#### Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U ispitivanjima ponovljenih doza na juvenilnim psima, profil toksičnosti bio je usporediv s profilom primijećenim kod odraslih životinja. U 10-mjesečnom ispitivanju uočeno je smanjenje mineralnog koštanog sadržaja, površine kostiju i/ili mineralne gustoće kostiju u lumbalnim kralješcima i/ili femura u ženki koje su primale visoke doze, pri razinama izloženosti nižim od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu u djece.

Ispitivanja genotoksičnosti eslikarbazepinacetata ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude.

Smanjenje plodnosti uočeno je u ženki štakora; smanjen broj implantacija i živih embrija primijećen u ispitivanjima plodnosti na miševima također može ukazivati na utjecaj na plodnost ženki, ali nije ispitivan broj žutih tijela. Eslikarbazepinacetat nije bio teratogen u štakora ili kunića, ali je inducirao abnormalnosti skeleta u miševa. Zakašnjela osifikacija, smanjena težina fetusa, porast manjih abnormalnosti skeleta ili unutarnjih organa primijećeni su pri maternalnim toksičnim dozama u ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima, štakorima i kunićima. Kašnjenje u spolnom razvoju u generaciji F1 primijećeno je u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

umrežen karmelozanatrij (E468)  
magnezijev stearat (E572)  
povidon (E1201)  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
koloidni silicijev dioksid, bezvodni (E551)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

ARUPSAN 200 mg tablete

oPA/Al/PVC-aluminijski blister u kartonskim kutijama koje sadrže 20, 30 ili 60 tableta.

HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, u kartonskoj kutiji koja sadrži 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

ARUPSAN 800 mg tablete

oPA/Al/PVC-aluminijski blister u kartonskim kutijama koje sadrže 20, 30 ili 60 tableta.

HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, u kartonskoj kutiji koja sadrži 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, Mazowieckie, 02-677 Varšava  
Poljska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ARUPSAN 200 mg tablete: HR-H-630538820  
ARUPSAN 800 mg tablete: HR-H-675977134

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

15. siječnja 2021./-

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11. 11. 2022.