

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еслибон 200 mg таблетки
Eslibon 200 mg tablets

Еслибон 400 mg таблетки
Eslibon 400 mg tablets

Еслибон 600 mg таблетки
Eslibon 600 mg tablets

Еслибон 800 mg таблетки
Eslibon 800 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180297/98/99/300
Разрешение №	61998-5 22-03-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).
Всяка таблетка съдържа 400 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).
Всяка таблетка съдържа 600 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).
Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).

[200 mg] Помощно вещество с известен ефект: 0,52 mg натрий.
[400 mg] Помощно вещество с известен ефект: 1,03 mg натрий.
[600 mg] Помощно вещество с известен ефект: 1,55 mg натрий.
[800 mg] Помощно вещество с известен ефект: 2,06 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Еслибон 200 mg таблетки

Бели до мръсно бели, елипсовидни и двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от двете страни, с дължина около 11,8 mm и дебелина около 3,9 mm. Таблетката може да се раздели на равни дози.

Еслибон 400 mg таблетки

Бели до мръсно бели, елипсовидни и двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от двете страни, с дължина около 15,0 mm и дебелина около 4,9 mm. Таблетката може да се раздели на равни дози.

Еслибон 600 mg таблетки

Бели до мръсно бели, елипсовидни и двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от двете страни, с дължина около 17,0 mm и дебелина около 5,7 mm. Таблетката може да се раздели на равни дози.



Еслибон 800 mg таблетки

Бели до мръсно бели, елипсовидни и двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от двете страни, с дължина около 18,9 mm и дебелина около 6,1 mm. Таблетката може да се раздели на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еслибон е показан за:

- монотерапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия;
- допълваща терапия при възрастни пациенти, юноши и деца над 6 години, с парциални пристъпи, със или без вторична генерализация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Еслибон може да се приема като монотерапия или като допълваща вече налична антиепилептична терапия. Препоръчителната начална доза е 400 mg веднъж дневно, която след една или две седмици трябва да бъде увеличена до 800 mg веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване дозата може да бъде увеличена на 1 200 mg веднъж дневно. Някои пациенти, които са на монотерапия, може да се повлияят добре с 1 600 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

При популацията в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, ако няма нарушение в бъбречната функция.

Поради много ограничените данни за прилагане на доза 1600 mg при монотерапия в старческа възраст, не се препоръчва прилагането на такава доза за тази популация.

Бъбречно увреждане

Към лечението на пациенти, възрастни и деца на възраст над 6 години, с бъбречно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата трябва да се коригира, в съответствие с креатининовия клирънс (CLCR) както следва:

- CLCR >60 ml/min: не се изисква коригиране на дозата.
- CLCR 30-60 ml/min: първоначална доза от 200 mg (или 5 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно или 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) през ден в продължение на 2 седмици, последвана от доза от 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване обаче, дозата може да бъде повишена.
- CLCR <30 ml/min: употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва поради недостатъчни данни.



Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точки 4.4 и 5.2) и затова употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Педиатрична популация

Деца над 6-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 10 mg/kg/ден, веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи на седмични или двуседмични стъпки от 10 mg/kg/ден до 30 mg/kg/ден въз основа на индивидуалния отговор. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Деца с телесно тегло ≥ 60 kg

На деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да се дава същата доза, както при възрастните. Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат при деца на възраст 6 и по-малко години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Еслибон може да се приема със или без храна.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Тъй като липсват сравнителни данни за бионаличността на таблетката и суспензията, преминаването на пациентите от една лекарствена форма на друга трябва да се извършва с повишено внимание.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други карбоксамидни производни (напр. карбамазепин, окскарбазепин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация

Съобщават се суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества при няколко показания. Метаанализът на рандомизирани, плацебоконтролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата на есликарбазепинов ацетат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.



Нарушения на нервната система

Есликарбазепинов ацетат се свързва с някои нежелани реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания.

Други предупреждения и предпазни мерки

Ако приемът на Еслибон трябва да бъде прекратен, препоръчва се това да се направи постепенно, за да се минимизира възможността от повишаване честота на припадъците.

Кожни реакции

Обрив се развива като нежелана реакция при 1,2% от общата популация на лекуваните с Еслибон при клинични изпитвания пациенти с епилепсия. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, приложението на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратено.

Алел HLA-B*1502 – в индивиди от китайската етническа група Хан, в тайландски и други азиатски популации

Доказано е, че наличието на HLA-B*1502 в индивиди от китайската етническа група Хан и в популации от тайландски произход силно се асоциира с риск от развитие на тежки кожни реакции, познати като синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин. Химичната структура на есликарбазепинов ацетат е подобна на тази на карбамазепин и е възможно пациенти, които са положителни за HLA-B*1502, също да бъдат изложени на риск от развитие на SJS след лечение с есликарбазепинов ацетат. Разпространението на HLA-B*1502 носителството е около 10% в китайската етническа група Хан и тайландското население. Когато е възможно, тези индивиди трябва да се подложат на скрининг за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или активни вещества със сходна химична структура. Ако пациенти с този етнически произход са положителни за HLA-B*1502 алела, може да се обмисли употребата на есликарбазепинов ацетат, ако се смята, че ползите надвишават рисковете. Поради широкото разпространение на този алел в други азиатски популации (например, над 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично тестване за наличие на HLA B*1502 при рисковите групи от населението.

Алел HLA-A*3101 - популации с европейски произход и японска популация

Има данни, които предполагат, че HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от индуцирани от карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или не толкова тежки остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) и макулопапулозен обрив при хора от европейски произход и японското население.

Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите групи. Алелът HLA-A*3101 присъства при 2 до 5% в европейските популации и около 10% в японската популация. Наличието на HLA-A*3101 алела може да увеличи риска от индуцирани от карбамазепин кожни реакции (предимно не толкова тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред тези от европейски произход, докато липсата му може да намали риска от 5,0% до 3,8%.



Няма достатъчно данни, подкрепящи препоръката за HLA-A*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура.

Ако за пациенти с европейски или японски произход е известно, че са положителни за HLA-A*3101 алела, може да се обмисли употребата на карбамазепин или съединения със сходна химична структура, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава като нежелана реакция при 1,5% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на припадъците, обърканост, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепинов ацетат. При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия, или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, дезмопресин, карбамазепин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Освен това серумните нива на натрия трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратена.

PR-интервал

При клинични проучвания с есликарбазепинов ацетат се наблюдава удължаване на PR интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които приемат едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR интервала.

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Приложението при пациенти с CLCR <30 ml/min не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, есликарбазепинов ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Есликарбазепинов ацетат съдържа натрий:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий в дозова единица, което може да се определи като "свободен от натрий".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепин, който се елиминира предимно чрез глюкурониране. In vitro есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и UDP-глюкуронил трансферазата. In vivo есликарбазепин показва индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствени продукти, които основно се елиминират по пътя на метаболизма чрез CYP3A4 (напр. симвастатин). Следователно, при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат, може да се наложи увеличаване на дозата на лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4. In vivo есликарбазепин може да има индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които основно се елиминират по пътя на конюгацията чрез UDP-глюкоронил трансферази. Когато се започва или прекратява лечение с Еслибон или се променя дозата, може да са необходими 2 до 3 седмици за достигане на новото ниво на ензимна активност. Това забавяне във времето трябва да се взема предвид когато Еслибон се използва точно преди или в комбинация с други лекарства, които изискват корекция на дозата при едновременно приложение с Еслибон. Есликарбазепин има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19. Следователно при приложение на високи дози есликарбазепинов ацетат едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. фенитоин), могат да възникнат взаимодействия.

Взаимодействия с други антиепилептични лекарствени продукти

Карбамазепин

При проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно и карбамазепин 400 mg два пъти дневно води до средно намаление от 32% на експозицията на активния метаболит есликарбазепин, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането. Не е отбелязана промяна в експозицията на карбамазепин или неговия метаболит карбамазепин-епоксид. На базата на индивидуалния отговор, може да се наложи увеличаване на дозата на есликарбазепинов ацетат, ако се използва едновременно с карбамазепин. Резултати от проучвания при пациенти показват, че едновременното лечение повишава риска от следните нежелани реакции: диплопия, нарушена координация и замаяност. Не може да се изключи рискът от повишаване на честотата на други специфични нежелани реакции, причинени от едновременното приложение на карбамазепин и есликарбазепинов ацетат.

Фенитоин

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с фенитоин води до средно намаляване на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов от 31-33%, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането, и средно увеличаване на експозицията на фенитоин от 31-35%, което най-вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C19. Въз основа на индивидуалното повлияване може да се наложи дозата на есликарбазепинов ацетат да бъде увеличена, а тази на фенитоин – намалена.

Ламотрижин

Глюкуронирането е основният метаболитен път както за есликарбазепин, така и за ламотрижин, и следователно може да се очаква взаимодействие. Проучване при здрави индивиди с есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно показва слабо средно фармакокинетично взаимодействие (експозицията на ламотрижин намалява с 15%) между есликарбазепинов ацетат и ламотрижин и следователно корекции на дозата не се налагат.



Поради интериндивидуална вариабилност обаче, при някои ефектът може да е клинично значим.

Топирамат

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с топирамат не показва значима промяна в експозицията на есликарбазепинов, но експозицията на топирамат намалява с 18%, което най-вероятно се дължи на намалена бионаличност на топирамат. Коригиране на дозата не се изисква.

Валпроат и леветирацетам

Популационен фармакокинетичен анализ на фаза III проучвания при възрастни пациенти с епилепсия показва, че едновременното приложение с валпроат или леветирацетам не оказва влияние върху експозицията на есликарбазепинов, но това не е потвърдено от конвенционални проучвания за взаимодействия.

Оскарбазепин

Едновременната употреба на есликарбазепинов ацетат с окскарбазепин не се препоръчва, защото това може да доведе до свръхекспозиция на активните метаболити.

Други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

Приложението на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно при жени, използващи комбиниран перорален контрацептив, показва средно намаление на системната експозиция на левоноргестрел и етинилестрадиол със съответно 37% и 42%, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Затова жените с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечение с Еслибон и до края на текущия менструален цикъл след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6).

Симвастатин

Проучване при здрави доброволци показва средно намаление от 50% на системната експозиция на симвастатин при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Може да се наложи увеличаване на дозата на симвастатин, когато се прилага едновременно с есликарбазепинов ацетат.

Розувастатин

Наблюдава се средно намаление от 36 - 39% на системната експозиция при здрави индивиди при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 1 200 mg веднъж дневно. Механизмът за това намаление е неизвестен, но може да се дължи на влиянието на действието на транспортера на розувастатин самостоятелно или в комбинация с индукция на неговия метаболизъм. Тъй като връзката между експозицията и действието на лекарството е неясна, се препоръчва мониторинг на отговора към лечението (напр. ниво на холестерола).

Варфарин

Едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с варфарин показва малко (23%), но статистически значимо увеличаване на експозицията на S-варфарин. Няма ефект върху фармакокинетиката на R-варфарин или върху коагуланцията



Поради интериндивидуална вариабилност на взаимодействието обаче, през първите седмици от започване или прекратяване на едновременното лечение с варфарин и есликарбазепинов ацетат трябва да се обърне специално внимание на проследяването на INR.

Дигоксин

Проучване при здрави индивиди не показва ефект на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно върху фармакокинетиката на дигоксин, което предполага, че есликарбазепинов ацетат няма ефект върху транспортера Р-гликопротеин.

Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)

Въз основа на структурното сходство на есликарбазепинов ацетат с трицикличните антидепресанти, взаимодействие между есликарбазепинов ацетат и МАО-инхибиторите е теоретично възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

Доказано е, че при поколенията на жени с епилепсия, при които се прилага антиепилептично лечение, разпространението на малформации е два до три пъти по-голямо, в сравнение с честотата от приблизително 3% при общата популация. Най-често се съобщават цепка на небцето, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба.

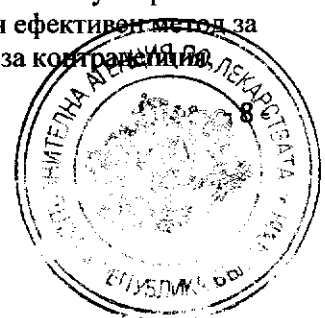
На всички жени, които са с детероден потенциал, трябва да се осигури медицинска консултация със специалист относно потенциалния риск за плода, причинен както от гърчовете, така и от антиепилептичното лечение. Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията с антиепилептично лекарство (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето преди раждането.

За лечение на епилепсия по време на бременност се предпочита монотерапия, винаги когато е възможно, защото терапията с няколко АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от конкретните АЕЛ.

Наблюдавани са нарушения в развитието на нервната система при деца на майки с епилепсия, при които се прилага антиепилептично лечение. Липсват данни за есликарбазепинов ацетат по отношение на този риск.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Есликарбазепинов ацетат взаимодейства неблагоприятно с пероралните контрацептиви. Следователно по време на и до края на текущия менструален цикъл след лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно употребата на други ефективни методи за контрацепция. Трябва да се използва поне един ефективен метод за контрацепция (напр. вътрематочна спирала) или два допълващи се метода за контрацепция.



включително бариерен метод. Когато се избира метод за контрацепция, при всеки от случаите трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства, като пациентката бъде включена в обсъждането.

Риск, свързан с есликарбазепинов ацетат

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. Фертилитет, точка 5.3). Рискът при хората (включително големи вродени малформации, нарушения в развитието на нервната система и други репродуктивни токсични ефекти) не е известен.

Есликарбазепинов ацетат не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се прецени, след внимателно обмисляне на подходящи алтернативни възможности за лечение, че ползата превишава риска.

Ако приемащи есликарбазепинов ацетат жени забременеят или планират бременност, употребата на Еслибон трябва да бъде внимателно преоценена. Трябва да се прилагат минималните ефективни дози и когато е възможно, трябва да се предпочитат монотерапията, поне през първите три месеца от бременността. Пациентките трябва да бъдат консултирани относно възможността за повишен риск от малформации и да им бъде дадена възможност да се подложат на пренатален скрининг.

Проследяване и профилактика

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да доведат до дефицит на фолиева киселина – вероятна причина за фетални аномалии. Преди и по време на бременността се препоръчва прием на добавки, съдържащи фолиева киселина. Тъй като ефикасността на такива добавки не е доказана, специфична пренатална диагностика може да бъде предложена дори и жените да приемат фолиева киселина.

При новороденото дете

При новородените се съобщава се за нарушения на кръвосъсирването, причинени от антиепилептичните лекарствени средства. Като предпазна мярка в последните седмици от бременността и на новороденото трябва да се приложи витамин K1.

Кърмене

Не е известно дали есликарбазепинов ацетат се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на есликарбазепинов с млякото. Тъй като не може да бъде изключен риск за кърмачето, кърменето трябва да бъде преустановено за периода на лечението с есликарбазепинов ацетат.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на есликарбазепинов ацетат върху фертилитета при хора. Проучвания при животни показват увреждане на фертилитета след лечение с есликарбазепинов ацетат (вж. точка 5.3).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еслибон повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да изпитат замаяване, сомнолентност или нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани, че техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени и не се препоръчва да ги извършват, докато не бъде установено, че способността им да извършват такива дейности не е засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При клиничните изпитвания (допълваща терапия и монотерапия), 2 434 пациенти с парциални пристъпи са лекувани с есликарбазепинов ацетат (1 983 възрастни и 451 педиатрични пациенти) и 51% от лекуваните пациенти са получили нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и се проявяват предимно през първите седмици от лечението с есликарбазепинов ацетат.

Рисковете, които са идентифицирани за есликарбазепинов ацетат, са предимно базирани на класа, дозо-зависими нежелани лекарствени реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания при възрастни пациенти с епилепсия, както при групите, на плацебо така и при групите на есликарбазепинов ацетат, са замаяност, сънливост, главоболие и гадене. По-голямата част от нежеланите реакции са били докладвани при <3% от пациентите във всяка група.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с есликарбазепинов ацетат, са получени от клиничните проучвания и постмаркетинговото наблюдение, и са представени по-долу.

Следната конвенция е използвана за класификацията на нежеланите реакции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при лечение с есликарбазепинов ацетат, получени от клиничните проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	



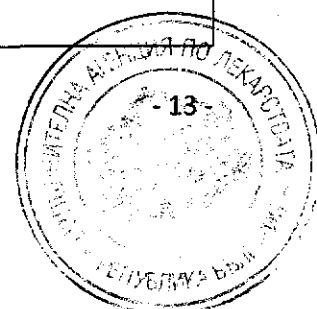
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия, понижен апетит	Електролитен дисбаланс, обезводняване, хипохлоремия	Синдром, подобен на неадекватна секреция на ADH (антидиурет ичен хормон), с признаци и симптоми на летаргия, гадене, замайване, понижение на осмолалитета на кръвния серум, повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични признаци и симптоми
Психични нарушения		Инсомния	Психотично разстройство, апатия, депресия, нервност, възбуда, раздразнителност, разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност, състояние на обърканост, смяна на настроението, плач, психомоторно забавяне	



Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност	Главоболие, разстройство на вниманието, тремор, атаксия, нарушение на равновесието	Нарушена координация, нарушение на паметта, амнезия, хиперсомния, седиране, афазия, дизестезия, дистония, летаргия, паросмия, церебеларен синдром, припадък, периферна невропатия, нистагъм, разстройство на речта, дизартрия, усещане за парене, парестезия, мигрена	
Нарушения на очите		Диплопия, замъглено зрение	Увреждане на зрението, осцилопсия, бикулярно нарушение на движението на очите, хиперемия на окото	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Хипоакузис, тинитус	
Сърдечни нарушения			Палпитации, брадикардия	
Съдови нарушения			Хипертония (включително хипертонични кризи), хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис, болка в гърдите	
Стомашночревни нарушения		Гадене, повръщане, диария	Запек, диспепсия, гастрит, коремна болка, сухота в устата, дискомфорт в коремната област, подуване на корема, гингивит, мелена, зъбобол	Панкреатит



Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алоpecia, суха кожа, хиперхидроза, еритема, нарушения на кожата, пруритус, алергичен дерматит	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, нарушение на костния метаболизъм, мускулна слабост, болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инфекция на пикочните пътища	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, нарушена походка, астения	Неразположение, студени тръпки, периферен едем	
Изследвания		Увеличено телесно тегло	Понижено кръвно налягане, понижено тегло, повишено кръвно налягане, понижено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на хлориди в кръвта, понижено ниво на остеокалцин, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишени чернодробни ензими	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурата			Лекарствена токсичност, падане, термично изгаряне	



Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на очите и нервната система

При пациентите, лекувани едновременно с карбамазепин и есликарбазепинов ацетат при плацебо контролирани проучвания, са наблюдавани следните нежелани реакции: диплопия (11,4% от участниците при едновременно приложение на карбамазепин, 2,4% от участниците без едновременно приложение на карбамазепин), нарушена координация (6,7% при едновременно приложение на карбамазепин, 2,7% без едновременно приложение на карбамазепин) и замаяност (30,0% при едновременно приложение на карбамазепин, 11,5% без едновременно приложение на карбамазепин), вижте точка 4.5.

PR-интервал

Употребата на есликарбазепинов ацетат е свързана с удължаване на PR-интервала. Могат да се проявят нежелани реакции, свързани с удължаването на PR-интервала (напр. AV блок, синкоп, брадикардия).

Свързани с класа нежелани реакции

По време на плацебо-контролирани проучвания по програмата за лечение на епилепсия с есликарбазепинов ацетат не се появяват редки нежелани реакции, като например подтискане на костния мозък, анафилактични реакции, тежки кожни реакции (напр. синдром на Stevens-Johnson), системен еритематозен лупус или сериозни сърдечни аритмии. Такива обаче се съобщават при лечение с окскарбазепин. Следователно, тяхната поява след лечението със есликарбазепин ацетат не може да бъде изключена.

Има съобщения за понижена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия със структурно свързаните антиепилептични лекарства карбамазепин и окскарбазепин. Механизмът, по който се засяга костният метаболизъм, не е установен.

Педиатрична популация

В плацебо контролирани проучвания, включващи пациенти на възраст от 2 до 18 години с парциални припадъци (238 пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 189 с плацебо) 35,7% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 19% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции в групата, лекувана с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (5,0%), сънливост (8,0%) и повръщане (4,6%).

Профилът на нежеланите реакции на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен във възрастовите групи. Във възрастовата група от 6 до 11 години най-честите нежелани реакции, наблюдавани при повече от двама пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (9,5%), сънливост (7,4%), замаяване (6,3%), конвулсии (6,3%) и гадене (3,2%); във възрастовата група от 12 до 18 години са сънливост (7,4%), повръщане (4,2%), диплопия (3,2%) и умора (3,2%). Безопасността на Еслибон при деца на възраст 6 години и по-малко все още не е установена.

Профилът на безопасност на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен между възрастни и педиатрични пациенти, с изключение на възбуда (честа, 1,3%) и коремна болка (честа, 2,1%), които са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Замаяност, сънливост, световъртеж, астения, нарушения в походката, тремор, атаксия, нарушение в равновесието, замъглено зрение, диария и обрив са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните.



Хипонатриемия се съобщава само при възрастната популация. Алергичен дерматит (нечеста, 0,8%) се съобщава само в педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след предозиране на есликарбазепин ацетат, се свързват предимно със симптоми от страна на централната нервна система (напр. всички видове гърчове, статус епилептикус) и сърдечни нарушения (напр. сърдечна аритмия). Не е известен специфичен антидот. Ако се налага, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Метаболитите на есликарбазепинов ацетат могат да бъдат ефективно очистени посредством хемодиализа, ако се налага (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, карбоксамидни производни, АТС код: N03AF04

Механизъм на действие

Точните механизми на действие на есликарбазепинов ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания *in vitro* обаче показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали, предотвратявайки връщането им към активирано състояние и така задържат повтарящото се задействане на невроните.

Фармакодинамични ефекти

Есликарбазепинов ацетат и неговите активни метаболити предотвратяват развитието на припадъци при неклинични модели, което предполага антиконвулсивна ефикасност при човека. При хора, фармакологичното действие на есликарбазепинов ацетат се осъществява предимно чрез активния метаболит есликарбазепин.

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат е доказана при четири двойнослепи плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 703 рандомизирани възрастни пациенти с



парциална епилепсия, рефрактерна на лечение с един до три едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукта. При тези проучвания не се допуска едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи окскарбазепин и фелбамат.

Есликарбазепинов ацетат е изпитан в дози 400 mg (само в -301 и -302 проучвания), 800 mg и 1 200 mg веднъж дневно. Есликарбазепинов ацетат в дози 800 mg веднъж дневно и 1 200 mg веднъж дневно е значимо по-ефективен от плацебо при понижаване честотата на припадъците за 12-седмичен период на поддържащо лечение. Делът на индивидите с понижение $\geq 50\%$ (1 581 анализирани) в честотата на гърчовете в проучвания фаза III е 19,3% за плацебо, 20,8% за есликарбазепинов ацетат в доза 400 mg, 30,5% за есликарбазепинов ацетат в доза 800 mg и 35,3% за есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg дневно.

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат, като допълнителна терапия, при пациенти в старческа възраст с парциални припадъци/припадъци, са оценени в едно неконтролирано проучване с продължителност от 26 седмици при 72 души в старческа възраст (≥ 65 години). Данните показват, че честотата на възникналите нежелани реакции при тази популация (65,3%) е подобна на честотата при общата популация, включена в двойнослепите проучвания на епилепсия (66,8%). Най-честите индивидуално съобщавани нежелани реакции са замаяване (12,5% от участниците), сомнолентност (9,7%), умора, конвулсии и хипонатриемия (8,3 % всеки един), назофарингит (6,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (5,6%). Общо 50 от 72-та започнали проучването участници са завършили 26-седмичния период на лечение, което съответства на процент на задържане от 69,4% (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в старческа възраст).

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат като допълнителна терапия за парциални припадъци при деца са оценени в едно проучване фаза II при деца на възраст от 6 до 16 години ($N = 123$) и едно проучване фаза III при деца на възраст от 2 до 18 години ($N = 304$). И двете проучвания са двойнослепи и плацебо контролирани с продължителност на поддържащата терапия съответно 8 седмици (проучване 208) и 12 седмици (проучване 305). Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози 20 и 30 mg/kg/ден, до максимум 1 200 mg/ден. Целевата доза е 30 mg/kg/ден в проучване 208 и 20 mg/kg/ден в проучване 305. Дозите могат да бъдат коригирани въз основа на поносимостта и отговора към лечението.

В проучването фаза II оценката на ефективността е вторична цел. Средното намаление на стандартизираната честота на припадъците, определено по метода най-малките квадрати от изходното ниво до периода на поддръжка е значително ($p < 0,001$), по-високо при есликарбазепинов ацетат (-34,8%) в сравнение с плацебо (-13,8%). Четиридесет и двама пациенти (50,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат, в сравнение с 10 пациенти (25,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до значителна разлика ($p = 0,009$).

В проучването фаза III средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците при есликарбазепинов ацетат (-18,1% спрямо изходното ниво) е различно от плацебо (-8,6% спрямо изходното ниво), но не е статистически значимо ($p = 0,2490$). Четиридесет и един пациенти (30,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 40 пациента (31,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до незначителна разлика ($p = 0,9017$). Проведени са post-hoc подгрупови анализи на проучването фаза III според възрастовата група и над 6 години, както и според доза. При деца на възраст над 6 години, 36 пациенти (35,0%) в



групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 29 пациенти (30,2%) в групата на плацебо са респондери ($p = 0,4759$) и средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците е по-високо в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с плацебо (-24,4% спрямо -10,5%); въпреки това разликата от 13,9% не е статистически значима ($p = 0,1040$). Общо 39% от пациентите в проучване 305 са титрирани до максималната възможна доза (30 mg/kg/ден). От тях, когато се изключат пациентите на възраст на и под 6 години, 14 (48,3%) и 11 (30,6%) от пациентите в групата на есликарбазепинов ацетат и плацебо съответно са респондери ($p = 0,1514$). Въпреки че надеждността на тези post-hoc подгрупови анализи е ограничена, данните предполагат зависимо от възрастта и дозата увеличаване на ефекта.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с есликарбазепинов ацетат в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на епилепсия с парциални припадъци (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов. След перорално приложение, плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. Стах на есликарбазепинов се достига 2 до 3 h след приложение на дозата (t_{max}). Бионаличността може да се приеме за висока, тъй като количеството на откритите в урината метаболити съответства на повече от 90% от дозата на есликарбазепинов ацетат.

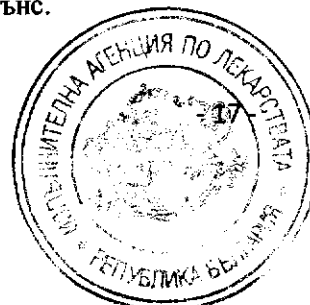
Разпределение

Свързването на есликарбазепинов с плазмените протеини е сравнително слабо (<40%) и не зависи от концентрацията. Проучванията *in vitro* показват, че свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо от наличието на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид. Свързването на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид не се повлиява значимо от наличието на есликарбазепин.

Биотрансформация

Есликарбазепинов ацетат се биотрансформира бързо и в голяма степен до основния си активен метаболит есликарбазепин чрез хидролиза при първо преминаване през черния дроб. Стационарните плазмени концентрации се достигат след 4 до 5 дни след приложение веднъж дневно, което съответства на ефективен полуживот от порядъка на 20-24 h. При проучванията при здрави доброволци и възрастни пациенти с епилепсия, привидният полуживот на есликарбазепинов е съответно 10-20 h и 13-20 h. Второстепенните метаболити в плазмата са R-ликарбазепин и окскарбазепин, за които е доказано, че са активни, и конюгатите на есликарбазепинов ацетат, есликарбазепинов, R-ликарбазепин и окскарбазепин с глюкуронова киселина.

Есликарбазепинов ацетат не повлиява собствения си метаболизъм или клирънс.



Есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19 (както е посочено в точка 4.5).

При проучвания с есликарбазепин върху свежи човешки хепатоцити се наблюдава слаба индукция на UGT1A1 медираното глюкурониране.

Елиминиране

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид и под формата на глюкуронидни конюгати. Общо на есликарбазепинов и неговият глюкуронид се падат повече от 90% от общото количество екскретирани с урината метаболити, като приблизително две трети са в непроменена форма и една трета – под формата на глюкурониден конюгат.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат е линейна и пропорционална на дозата, в диапазона от 400-1 200 mg, както при здрави доброволци, така и при пациенти.

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Фармакокинетичният профил на есликарбазепинов ацетат не се променя при пациентите в старческа възраст с креатининов клирънс >60 ml/min (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция. Проучване при възрастни пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане показва, че клирънсът зависи от бъбречната функция. По време на лечението със Еслибон се препоръчва коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца над 6-годишна възраст, с креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точка 4.2). При деца от 2- до 6-годишна възраст не се препоръчва използването на есликарбазепинов ацетат. На тази възраст присъщата активност на процеса на елиминиране още не е достигнала тази при зрелия организъм.

Хемодиализата отстранява метаболитите на есликарбазепинов ацетат от плазмата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизмът на есликарбазепинов ацетат са оценени при здрави доброволци и пациенти с умерено чернодробно увреждане при многократно перорално приложение. Умереното чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана.



Пол

Проучванията при здрави доброволци и пациенти показват, че фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат не се влияе от пола.

Педиатрична популация

Както при възрастните, есликарбазепинов ацетат в голяма степен се превръща в есликарбазепин. След перорално приложение плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. Спак на есликарбазепин се достига 2 до 3 часа след приемане на дозата (t_{max}). Телесното тегло оказва ефект върху обема на разпределение и клирънса. Освен това ролята на възрастта независимо от теглото по отношение на клирънса на есликарбазепинов ацетат не може да се изключи, по-специално при най-младата възрастова група (2-6 години).

Деца на възраст на и под 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че в подгрупата на деца на възраст от 2 до 6 години, дози 27,5 mg/kg/ден и 40 mg/kg/ден са необходими за постигането на експозиции, които са еквивалентни на терапевтични дози 20 и 30 mg/kg/ден при деца на възраст над 6 години.

Деца на възраст над 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че сравнима експозиция на есликарбазепин се наблюдава между 20 и 30 mg/kg/ден при деца над 6 години и съответно при възрастни при 800 и 1200 mg есликарбазепинов ацетат веднъж дневно (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които се наблюдават при проучвания върху животни, се появяват при нива на експозиция, които са значително по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепин (основният и фармакологично активен метаболит на есликарбазепинов ацетат). Затова граници на безопасност, основаващи се на сравнителна експозиция, не са установени.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове се установяват данни за нефротоксичност, каквито не се наблюдават при мишки или кучета, която се състои в обостряне на спонтанна хронична прогресираща нефропатия при този биологичен вид.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки и плъхове се наблюдава чернодробна центрилобуларна хипертрофия, а при проучвания за карциногенен потенциал при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробни тумори. Тези находки съответстват на индукция на чернодробните микрозомални ензими – ефект, който не се наблюдава при пациенти, приемащи есликарбазепинов ацетат.

Проучвания при млади животни

В проучвания при многократно приложение при млади кучета профилът на токсичност е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. В 10-месечното проучване с високи дози,



при женски животни при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепин при деца, е наблюдавано намаляване на минералното съдържание на костите, костната повърхност и/или костната минерална плътност на лумбалните прешлени и бедрената кост.

Проучванията за генотоксичност с есликарбазепинов ацетат не показват особен риск за хората.

Увреждане на фертилитета се наблюдава при женски плъхове; намаления в имплантирането и живите ембриони, наблюдавани в проучването на фертилитета при мишки, може също да свидетелстват за въздействие върху женския фертилитет, но броят на corpora lutea не е определен. Есликарбазепинов ацетат не е тератогенен при плъхове или зайци, но предизвиква скелетни аномалии при мишки. Наблюдавани са забавяне на осификацията, намалено фетално тегло, увеличаване на незначителни скелетни и висцерални аномалии при токсични за майката дози в проучвания за ембриотоксичност при мишки, плъхове и зайци. Забавяне в сексуалното развитие на поколенията F1 се наблюдава в пери/постнаталните проучвания при мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий
Повидон К 30
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

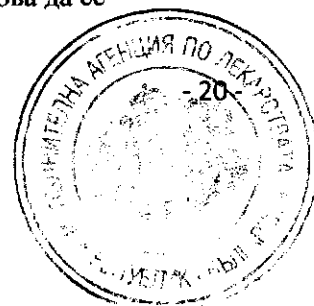
6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни или непрозрачни PVC/PVdC/Алуминиеви блистери поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еслибон 200 mg таблетки	Регистрационен № 20180297
Еслибон 400 mg таблетки	Регистрационен № 20180298
Еслибон 600 mg таблетки	Регистрационен № 20180299
Еслибон 800 mg таблетки	Регистрационен № 20180300

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2022

