

29. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eslicarbazepinacetat "Stada", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31251

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eslicarbazepinacetat "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 200 mg eslicarbazepinacetat.

Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

200 mg: Hver tablet indeholder 1,09 mg natrium.

800 mg: Hver tablet indeholder 4,35 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

*Eslicarbazepinacetat "Stada" 200 mg tabletter*

Hvide til råhvide tabletter, aflange og bikonvekse med delekærv på begge sider og en længde på ca. 11,8 mm og en tykkelse på ca. 3,9 mm Tabletten kan deles i to lige store doser.

*Eslicarbazepinacetat "Stada" 800 mg tabletter*

Hvide til råhvide tabletter, aflange og bikonvekse med delekærv på begge sider og en længde på ca. 18,9 mm og en tykkelse på ca. 6,1 mm Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Eslicarbazepinacetat "Stada" er indiceret som:

* monoterapi til behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nyligt diagnosticeret epilepsi;
* supplerende antiepileptisk behandling til voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

Eslicarbazepinacetat "Stada" kan tages som monoterapi eller gives som tillægsbehandling til eksisterende antiepileptisk behandling. Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Nogle patienter i monoterapiregime kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

*Ældre (over 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, så længe nyrefunktionen ikke er påvirket. På grund af yderst begrænsede data om 1.600 mg som monoterapi til ældre, kan denne dosis ikke anbefales til denne population.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, voksne og børn over 6 år, med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (CLCR) som følger:

* CLCR >60 ml/min: Dosisjustering ikke nødvendig.
* CLCR 30-60 ml/min: Initialdosis på 200 mg (eller 5 mg/kg hos børn over 6 år) én gang dagligt eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år) hver anden dag i to uger efterfulgt af en daglig dosis på 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år). Denne dosis kan dog øges afhængigt af den enkelte patients respons.
* CLCR <30 ml/min: Brug til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion frarådes pga. utilstrækkelig dokumentation.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2), og brug af lægemidlet til denne patientpopulation frarådes.

*Pædiatrisk population*

*Børn over 6 år*

Den anbefalede initialdosis er 10 mg/kg/dag én gang dagligt. Dosis bør øges med stigninger hver eller hver anden uge på 10 mg/kg/dag op til 30 mg/kg/dag baseret på individuel respons. Den maksimale dosis er 1.200 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1).

*Børn med en kropsvægt på ≥ 60 kg*

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal have samme dosis som til voksne.

Eslicarbazepinacetats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til en dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Eslicarbazepinacetat "Stada" kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

*Skift mellem præparater*

På baggrund af komparative biotilgængelighedsdata for tabletten og suspensionsformuleringen, kan der foretages skift af patienter fra den ene formulering til den anden.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre carboxamidderivater (f.eks. carbamazepin, oxcarbazepin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anden eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvmordstanker

Der er indberettet selvmordstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika på en række forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en svagt øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de forhåndenværende data udelukker ikke en mulig øget risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat. Patienten skal derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienten (og patientens omsorgspersoner) bør rådgives om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Nervesystemet

Eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med visse bivirkninger i centralnervesystemet, f.eks. svimmelhed og døsighed, som kan øge forekomsten af tilskadekomst.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Hvis Eslicarbazepinacetat "Stada" skal seponeres, anbefales det at gøre det gradvist for at mindske risikoen for øget anfaldshyppighed.

Hudreaktioner

Udslæt forekom som bivirkning hos 1,2 % af den samlede population, der blev behandlet med eslicarbazepinacetat, i kliniske studier med epilepsipatienter. Tilfælde af urticaria og angioødem er blevet rapporteret hos patienter, der tager eslicarbazepinacetat. Angioødem i forbindelse med overfølsomhed/anafylaktisk reaktion forbundet med laryngeal ødem kan være letalt. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal eslicarbazepinacetat straks seponeres, og alternativ behandling indledes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret efter markedsføring ved behandling med eslicarbazepinacetat. Patienterne skal ved ordination informeres om tegnene og symptomerne og monitoreres nøje for hudreaktioner. Eslicarbazepinacetat skal straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov), hvis der opstår tegn og symptomer der tyder på disse reaktioner. Hvis patienterne har udviklet sådanne reaktioner, må behandling med eslicarbazepinacetat ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

HLA-B\*1502-allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse

Forekomst af HLA-B\*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er vist at være stærkt forbundet med risikoen for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), når disse personer behandles med carbamazepin. Den kemiske struktur af eslicarbazepinacetat ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B\*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med eslicarbazepinacetat. Omkring 10 % af personer af hankinesisk og thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B\*1502-allelen. Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede aktive stoffer påbegyndes. Hvis patienter af disse etniske oprindelser testes positive for HLA-B\*1502-allelen, bør anvendelse af eslicarbazepinacetat kun overvejes, hvis fordelene forventes at opveje risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA-B\*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (f.eks. over 15 % i Filippinerne og Malaysia) bør gentest for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko populationer.

HLA-A\*3101-allel – personer af europæisk og japansk oprindelse

Nogle data tyder på, at HLA-A\*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller de mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt hos individer af europæisk og japansk oprindelse.

Hyppigheden af HLA-A\*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper. HLA-A\*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og på omkring 10 % i den japanske befolkning. Tilstedeværelse af HLA-A\*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26,0 % blandt personer af europæisk oprindelse, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5,0 % til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling af HLA-A\*3101-screening før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positive for HLA-A\*3101-allellen, bør anvendelse af carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kun overvejes, hvis fordelene forventes at overstige risikoen.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er indberettet som en bivirkning hos 1,5 % af de patienter, der fik eslicarbazepinacetat. Hyponatriæmi er asymptomatisk i det fleste tilfælde, men det kan dog være ledsaget af kliniske symptomer så som tiltagende anfald, konfusion, bevidsthedssvækkelse. Hyppigheden af hyponatriæmi steg med stigende doser eslicarbazepinacetat. Hos patienter med eksisterende nyresygdom, der medførte hyponatriæmi, eller patienter i samtidig behandling med lægemidler, der i sig selv kan føre til hyponatriæmi (f.eks. diuretika, desmopressin, carbamazepin), bør serumkoncentrationen af natrium undersøges før og under behandling med eslicarbazepinacetat. Endvidere bør serumnatrium måles, hvis der opstår kliniske tegn på hyponatriæmi. Ud over dette bør natriumniveauet kontrolleres ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser. I tilfælde af klinisk relevant hyponatriæmi skal eslicarbazepinacetat seponeres.

PR-interval

Der er observeret forlænget PR-interval i kliniske studier med eslicarbazepinacetat. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med medicinske tilstande (f.eks. lavt thyroxinniveau, kardiale ledningsforstyrrelser), eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Bør ikke anvendes til patienter med CLCR <30 ml/min pga. manglende dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og der mangler kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Derfor bør eslicarbazepinacetat anvendes med forsigtighed hos patienter, hvor leverfunktionen er nedsat i let til moderat grad, mens eslicarbazepinacetat ikke bør anvendes til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Eslicarbazepinacetat "Stada" indeholder natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin, der hovedsageligt elimineres ved omdannelse til glukuronid. I *in vitro*-undersøgelser har eslicarbazepin vist sig som en svag induktor af CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* udviste eslicarbazepin en inducerende virkning på metabolismen af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin). Derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes sammen med eslicarbazepinacetat. *In vivo* kan eslicarbazepin inducere metabolismen af lægemidler, der især udskilles ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved indledning eller seponering af behandling med Eslicarbazepinacetat "Stada" eller ændring af dosis kan det tage 2-3 uger atter at opnå enzymaktivitet. Der skal tages højde for denne forhaling, når Eslicarbazepinacetat "Stada" anvendes umiddelbart før eller i kombination med andre lægemidler, der kræver dosisjustering, når de gives sammen med Eslicarbazepinacetat "Stada". Eslicarbazepin virker hæmmende på CYP2C19. Der kan derfor opstå interaktion ved samtidig administration af høje doser eslicarbazepinacetat og lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. phenytoin).

Interaktion med andre antiepileptika

*Carbamazepin*

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepin­acetat 800 mg en gang dagligt og carbamazepin 400 mg to gange dagligt et gennemsnitligt fald på 32 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, hvilket formentligt skyldtes induktion af glukuronidering. Der sås ingen ændringer i eksponeringen for carbamazepin eller dets metabolit carbamazepinepoxid. Afhængigt af den enkelte patients respons skal dosis af eslicarbazepinacetat muligvis øges, hvis det anvendes sammen med carbamazepin. Resultater fra studier med patienter viste, at samtidig behandling øger risikoen for følgende bivirkninger: Diplopi, koordinationsbesvær og svimmelhed. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for en øget forekomst af andre specifikke bivirkninger ved samtidig administration af carbamazepin og eslicarbazepinacetat.

*Phenytoin*

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepin­acetat 1.200 mg en gang dagligt og phenytoin et gennemsnitligt fald på 31-33 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, der sandsynligvis skyldtes induktion af glukuronidering, og en gennemsnitlig stigning på 31-35 % i eksponeringen for phenytoin, sandsynligvis pga. hæmning af CYP2C19. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det være nødvendigt at øge doseringen af eslicarbazepinacetat og nedsætte doseringen af phenytoin.

*Lamotrigin*

Metabolismen for både eslicarbazepin og lamotrigin finder især sted ved glukuronidering, hvorfor interaktion kunne forventes. Et studie med administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til raske forsøgspersoner viste en mindre gennemsnitlig farmakokinetisk interaktion (eksponering for lamotrigin faldt med 15 %) mellem eslicarbazepinacetat og lamotrigin, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig. På grund af interindividuel variation kan virkningen være klinisk relevant hos nogle individer.

*Topiramat*

I et studie med samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og topiramat til raske forsøgspersoner sås ingen signifikant ændring i eksponeringen for eslicarbazepin, mens der sås et 18 % fald i eksponeringen for topiramat, sandsynligvis pga. nedsat biotilgængelighed af topiramat. Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Valproat og levetiracetam*

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studier med voksne epilepsipatienter indikerede, at samtidig administration af valproat eller levetiracetam ikke påvirkede eksponeringen for eslicarbazepin, men dette er ikke verificeret i konventionelle interaktionsundersøgelser.

*Oxcarbazepin*

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke sammen med oxcarbazepin, da dette kan forårsage overeksponering for de aktive metabolitter.

Andre lægemidler

*Orale kontraceptiva*

Administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til kvindelige forsøgspersoner, som brugte et oralt kontraceptivum af kombinationstypen, viste et gennemsnitligt fald på henholdsvis 37% og 42 % i systemisk eksponering for levonorgestrel og ethinylestradiol, sandsynligvis pga. induktion af CYP3A4. Kvinder i den fertile alder skal derfor benytte tilstrækkelig kontraception under behandling med Eslicarbazepinacetat "Stada" og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling (se pkt. 4.6).

*Simvastatin*

I et studie med raske forsøgspersoner sås en gennemsnitlig fald på 50 % i den systemiske eksponering for simvastatin, når det blev anvendt sammen med eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt, hvilket sandsynligvis skyldtes induktion af CYP3A4. Det kan være nødvendigt at øge dosis af simvastatin, når det anvendes samtidig med eslicarbazepinacetat.

*Rosuvastatin*

Der var et gennemsnitligt fald på 36-39 % i systemisk eksponering hos raske forsøgspersoner ved indgivelse samtidig med eslicarbazepinacetat 1.200 mg én gang dagligt. Mekanismen bag denne reduktion kendes ikke, men kan skyldes interferens fra transporteraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombination med induktion af dets metabolisme. Da forholdet mellem eksponering og lægemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at monitorere behandlingsresponset (f.eks. kolesteroltal).

*Warfarin*

Samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og warfarin viste et lille (23 %), men statistisk signifikant fald i eksponeringen for S-warfarin. Der sås ingen virkning på R-warfarins farmakokinetik eller på koagulationen. På grund af interindividuel variation i interaktionen skal INR dog monitoreres i de første uger efter indledning eller afslutning af samtidig behandling med warfarin og eslicarbazepinacetat.

*Digoxin*

I et studie med raske forsøgspersoner havde eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt ingen effekt på digoxins farmakokinetik, hvilket tyder på, at eslicarbazepinacetat ikke har nogen effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

*Monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere)*

Da eslicarbazepinacetat er strukturelt beslægtet med tricykliske antidepressiva, er interaktion mellem eslicarbazepinacetat og MAO-hæmmere teoretisk mulig.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Det er påvist, at hos børn af kvindelige epileptikere, der får antiepileptisk behandling, fordobles eller tredobles prævalensen af misdannelser i forhold til forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. De hyppigst rapporterede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Alle fertile kvinder, der får antiepileptisk behandling, bør konsultere en speciallæge om den potentielle risiko for et foster som følge af både krampeanfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide og kvinder, som er gravide. En brat seponering af behandling med antiepileptikum (AED) bør undgås, da det kan føre til anfald, som kunne have alvorlige konsekvenser for både kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi foretrækkes til behandling af epilepsi under graviditet, når det er muligt, da behandling med flere AED’er kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængig af de anvendte AED’er.

Der er observeret neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn af mødre med epilepsi, der får en antiepileptisk behandling. Der foreligger ingen data for eslicarbazepinacetat vedrørende denne risiko.

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal bruge sikker kontraception under behandling med eslicarbazepinacetat. Interaktion ved samtidig behandling med eslicarbazepinacetat og orale kontraceptions­midler nedsætter den kontraceptionelle sikkerhed. Derfor bør anden sikker kontraception anvendes under behandling med eslicarbazepinacetat og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling.

Fertile kvinder skal rådgives om anvendelse af andre sikre kontraceptionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker kontraceptionsmetode (såsom en spiral) eller to komplementerende former for kontraception, herunder en barrieremetode. Der bør i hvert enkelt tilfælde tages individuelle hensyn ved inddragelse af patienten i diskussionen ved valg af kontraceptionsmetode.

Risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker (herunder større medfødte misdannelser, neuroudviklingsmæssige forstyrrelser og andre reproduktionstoksiske virkninger) er ukendte.

Eslicarbazepinacetat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det efter en nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder vurderes, at fordelen opvejer risikoen.

Hvis en kvinde i behandling med eslicarbazepinacetat bliver gravid eller planlægger graviditet, skal brug af Eslicarbazepinacetat "Stada" atter overvejes grundigt. Den mindste effektive dosis bør gives, og om muligt bør der vælges monoterapi - i hvert fald i de første tre måneder af graviditeten. Patienten bør rådgives om den øgede risiko for misdannelser og få tilbudt antenatal screening.

*Monitorering og profylakse*

Antiepileptiske lægemidler kan medvirke til folinsyremangel, som kan være en medvirkende årsag til fosterskader. Det anbefales at give folinsyretilskud før og under graviditet. Effekten af dette tilskud er ikke dokumenteret, og gravide kvinder kan derfor få tilbudt en særlig antenatal udredning, også selv om de får tilskud af folinsyre.

*Nyfødte*

Der er indberettet blødningsforstyrrelser, der skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Til forebyggelse af dette bør der for en sikkerheds skyld gives K1-vitamin til kvinder i de sidste uger af graviditeten og til nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om eslicarbazepinacetat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eslicarbazepin udskilles i moderdyrets mælk. Da det ikke kan udelukkes, at der foreligger en risiko for brystbarnet, bør amningen ophøre under behandling med eslicarbazepinacetat.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af eslicarbazepinacetat på human fertilitet. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet efter behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Eslicarbazepinacetat "Stada" påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter kan opleve svimmelhed, døsighed eller synsforstyrrelser, særligt ved indledning af behandlingen. Patienterne skal derfor orienteres om, at deres fysiske og/eller mentale evne til at betjene maskiner eller færdes i trafikken kan være svækket, og at det bør undgås, indtil det er fastslået, at deres evne til at udføre disse aktiviteter ikke er påvirket.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier (supplerende behandling og monoterapi) blev 2.434 patienter med fokale epileptiske anfald behandlet med eslicarbazepinacetat (1.983 voksne patienter og 451 pædiatriske patienter), og 51 % af disse patienter oplevede bivirkninger.

Bivirkningernes styrke var sædvanligvis let til moderat, og de forekom hovedsagelig i løbet af de første ugers behandling med eslicarbazepinacetat.

De risici, der er blevet identificeret for Eslicarbazepinacetat "Stada" er hovedsagelig klassebaserede, dosisafhængige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i placebokontrollerede studier med tillægsbehandling med voksne epilepsipatienter og i et aktivt kontrolleret monoterapistudie, der sammenlignede eslicarbazepinacetat med carbamazepin-depotformulering, var svimmelhed, døsighed, hovedpine og kvalme. Størsteparten af bivirkningerne blev rapporteret hos <3 % af forsøgspersonerne i en given behandlingsgruppe.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret efter markedsføring ved behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkningerne: meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100) og ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne med faldende alvorlighed.

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelige** | **Almindelige** | **Ikke almindelige** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Anæmi | Trombocytopeni, leukopeni |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed |  |
| **Det endokrine system** |  |  | Hypothyroidisme |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyponatriæmi, nedsat appetit | Forstyrrelser i elektrolytbalancen, dehydrering, hypokloræmi | Uhensigtsmæssigt ADH sekretionslignende syndrom med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhed, reduceret osmolalitet i serum (blod), opkastning, hovedpine, forvirring eller andre neurologiske tegn og symptomer |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Insomni | Psykose, apati, depression, nervøsitet, agitation, irritabilitet, nedsat opmærksomhed/hyp-eraktivitet, konfusion, stemningslabilitet, grådlabilitet, psykomotorisk retardering, angst |  |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, døsighed | Hovedpine, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanceforstyrrelser | Koordina-tionsbesvær, svækket hukommelse, amnesi, hypersomni, sedation, afasi, dysæstesi, dystoni, apati, lugtforstyrrelser, cerebralt syndrom, kramper, perifer neuropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brændende fornemmelse, paræstesi, migræne |  |
| **Øjne** |  | Diplopi, uskarpt syn | Nedsat syn, oscillopsi, forstyrrelser i binokulært syn, okulær hyperæmi |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo | Hypoacusis, tinnitus |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer, bradykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypertension (inklusive hypertensiv krise), hypotension, ortostatisk hypotension, flushing, kolde ekstremiteter |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Epistaxis, smerter i brystet |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, opkastning, diarré | Obstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, mundtørhed, abdominalgener, oppustethed, gingivitis, melæna, tandpine | Pankreatitis |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Leversygdom |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt | Alopeci, tør hud, hyperhidrose, erytem, hudlidelser, pruritus, allergisk dermatitis | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreak-tion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Myalgi, forstyrrelse i knoglemetabolismen, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urinvejsinfektion |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed, gangforstyrrelser, asteni | Utilpashed, kuldegysninger, perifere ødemer |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtstigning | Blodtryksfald, vægttab, forhøjet blodtryk, fald i serumnatrium, nedsat indhold af chlorid i blodet, øget osteocalcin, fald i hæmatokritværdier, fald i hæmoglobinværdier, forhøjede leverenzymer |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  |  | Lægemiddelstoksicitet, fald, brandsår |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Øjne og nervesystemet*

Hos patienter i samtidig behandling med carbamazepin og eslicarbazepinacetat i placebokontrollerede studier blev følgende bivirkninger observeret: diplopi (11,4 % af forsøgspersoner med samtidig carbamazepin, 2,4 % af forsøgspersoner uden samtidig carbamazepin), abnorm koordination (6,7% med samtidig carbamazepin, 2,7 % uden samtidig carbamazepin) og svimmelhed (30,0 % med samtidig carbamazepin, 11,5 % uden samtidig carbamazepin), se pkt. 4.5.

*PR-interval*

Brug af eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med et forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (f.eks. AV-blok, synkope, bradykardi).

*Klasserelaterede bivirkninger*

Der blev ikke observeret sjældne bivirkninger så som knoglemarvsdepression, anafylaktiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlig arytmi under placebo-kontrollerede studier som led i epilepsiprogrammet med eslicarbazepinacetat. De er dog indberettet for oxcarbazepin, og det kan derfor ikke udelukkes, at de kan forekomme efter behandling med eslicarbazepinacetat.

Der har været rapporter om nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langvarig behandling med de strukturelt relaterede antiepileptika carbamazepin og oxcarbazepin. Den mekanisme, der påvirker knoglemetabolismen, er ikke identificeret.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, der inkluderede patienter i alderen fra 2 til 18 år med fokale epileptiske anfald (238 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat og 189 med placebo), oplevede 35,7 % af patienterne behandlet med eslicarbazepinacetat og 19 % af patienterne behandlet med placebo bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i gruppen behandlet med eslicarbazepinacetat var diplopi (5,0 %), døsighed (8,0 %) og opkastning (4,6 %). Bivirkningsprofilen for eslicarbazepinacetat er generelt ens på tværs af aldersgrupper. I aldersgruppen fra 6 til 11 år var de mest almindelige bivirkninger, der blev observeret hos mere end to patienter behandlet med eslicarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) døsighed (7,4 %), svimmelhed (6,3 %), kramper (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen fra 12 til 18 år var det døsighed (7,4 %), opkastning (4,2 %), diplopi (3,2 %) og træthed (3,2 %). eslicarbazepinacetats sikkerhed hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt.

Sikkerhedsprofilen for eslicarbazepinacetat var generelt ens mellem voksne og pædiatriske patienter, bortset fra agitation (almindelig, 1,3 %) og abdominalsmerter (almindelig, 2,1 %), der var mere almindelig hos børn end hos voksne. Svimmelhed, døsighed, vertigo, asteni, gangforstyrrelse, tremor, ataksi, balanceforstyrrelse, uskarpt syn, diarré, udslæt og hyponatriæmi var mindre almindelig hos børn end hos voksne. Allergisk dermatitis (ikke almindelig, 0,8 %) blev kun rapporteret i den pædiatriske population.

I den åbne forlængelse til fase III-studiet var data vedrørende den langsigtede sikkerhed hos den pædiatriske populationi overensstemmelse med lægemidlets kendte sikkerhedsprofil, og der blev ikke observeret nye problematiske fund.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Efter en overdosis eslicarbazepinacetat er der primært observeret symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. alle typer anfald, status epilepticus) og hjertelidelser (f.eks. hjertearytmi). Der findes intet specifikt antidot.

Symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov. Eslicarbazepinacetats metabolitter kan om nødvendigt fjernes effektivt med hæmodialyse (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 03 AF 04. Antiepileptika, carboxamidderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Eslicarbazepinacetats nøjagtige virkningsmekanisme kendes ikke. Imidlertid tyder *in vitro*-elektrofysiologiskestudier på, at både eslicarbazepinacetat og dets metabolitter stabiliserer de spændingsafhængige natriumkanalers inaktive tilstand og forhindrer dem i at blive reaktiveret, hvorved fortsat repetitiv neuronal affyring umuliggøres.

Farmakodynamisk virkning

Eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter forebyggede forekomsten af anfald i ikke-kliniske prædiktive modeller af krampestillende virkning hos mennesker. Hos mennesker udøves eslicarbazepinacetats farmakologiske aktivitet primært gennem den aktive metabolit eslicarbazepin.

Klinisk virkning

*Voksen population*

Eslicarbazepinacetats virkning som supplerende behandling er påvist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier omfattende 1.703 randomiserede voksne patienter med fokal epilepsi, som var upåvirkelig af behandling med et til tre antiepileptika administreret samtidig.

Oxcarbazepin og felbamat måtte ikke indgå i kombinationsbehandlingen i disse studier.

Eslicarbazepinacetat blev undersøgt ved doser på 400 mg (kun i studierne -301 og -302), 800 mg og 1.200 mg en gang dagligt. Eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og 1.200 mg en gang dagligt var signifikant mere effektive end placebo til at nedsætte hyppigheden af anfald over en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 50 % reduktion (1581 analyserede) i anfaldshyppighed i fase III-studierne var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslicarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslicarbazepinacetat 1.200 mg dagligt.

Eslicarbazepinacetats virkning som monoterapi er påvist i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret (carbamazepin-depotformulering) studie med 815 randomiserede voksne patienter med nyligt diagnosticerede fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Dosis af den aktive komparator, carbamazepin-depotformulering, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to gange dagligt. Alle forsøgspersoner blev randomiseret til laveste dosisniveau, og dosis blev kun øget til næste dosisniveau, hvis forsøgspersonen fik et anfald. Ud af de 815 randomiserede patienter blev 401 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat en gang dagligt [271 patienter (67,6 %) forblev på en dosis på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) forblev på en dosis på 1.200 mg, og 60 patienter (15,0 %) blev behandlet med 1.600 mg]. I den primære effektanalyse, hvor patienter, der forlod studiet, blev betragtet som ikke-respondenter, blev 71,1 % af forsøgspersonerne i eslicarbazepinacetat-gruppen og 75,6% af forsøgspersonerne i gruppen med carbamazepin-depotformulering klassificeret som anfaldsfri i løbet af den 26 ugers lange evalueringsperiode (gennemsnitlig risikoforskel -4,28 %, 95% konfidensinterval: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten, som blev observeret i den 26 ugers lange evalueringsperiode, blev opretholdt i 1 behandlingsår, idet 64,7 % af forsøgspersonerne, der fik eslicarbazepinacetat, og 70,3 % af forsøgspersonerne, der fik carbamazepin-depotformulering, blev klassificeret som anfaldsfri (gennemsnitlig risikoforskel -5,46 %, 95 % konfidensinterval: [-11,88; 0,97]). I analysen af behandlingssvigt (risiko for krampeanfald) baseret på tid-til-hændelse-analyse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regressionsanalyse) var Kaplan-Meier-estimatet af risiko for krampeanfald 0,06 med carbamazepin og 0,12 med eslicarbazepinacetat i slutningen af evalueringsperioden, og i slutningen af år 1 var risikoen steget til 0,11 med carbamazepin og 0,19 med eslicarbazepinacetat (p=0,0002).

Ved år 1 var sandsynligheden for, at forsøgspersonerne afbrød behandlingen på grund af enten bivirkninger eller manglende virkning, 0,26 for eslicarbazepinacetat og 0,21 for carbamazepin-depotformulering.

Eslicarbazepinacetats virkning ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i 2 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede studier med 365 voksne patienter med fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Frekvensen for anfaldsfrihed i den 10 uger lange periode med monoterapi var henholdsvis 7,6 % (1.600 mg) og 8,3% (1.200 mg) i det ene studie og 10,0 % (1.600 mg) og 7,4 % (1.200 mg) i det andet studie.

*Ældre population*

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til ældre patienter med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét ikke-kontrolleret studie med en varighed på 26 uger hos 72 ældre patienter (≥ 65 år). Dataene viser, at forekomsten af bivirkninger i denne population (65,3 %) svarer til forekomsten i den generelle population, som er inkluderet i de dobbeltblinde epilepsistudier (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkninger var svimmelhed (12,5 % af forsøgspersonerne), døsighed (9,7 %), træthed, kramper og hyponatriæmi (8,3 % hver), nasofaryngitis (6,9 %) og infektion i de øvre luftveje (5,6 %). I alt 50 ud af de 72 forsøgspersoner, som indgik i studiet, gennemførte den 26 ugers behandlingsperiode, hvilket svarer til en retentionsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til ældre). Der foreligger kun begrænsede data for monoterapi hos den ældre population. Kun få forsøgspersoner (N=27) over 65 år blev behandlet med eslicarbazepinacetat i monoterapistudiet.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til børn med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét fase II-studie hos børn i alderen fra 6 til 16 år (N = 123) og ét fase III-studie hos børn i alderen fra 2 til 18 år (N = 304). Begge studier var dobbeltblinde og placebokontrollerede med en varighed på henholdsvis 8 uger (studie 208) og 12 uger (studie 305). Studie 208 omfattede yderligere 2 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattede 4 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag op til et maksimum på 1.200 mg/dag. Måldosis var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doserne kunne justeres på basis af tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde periode af fase II-studiet var evaluering af virkning et sekundært formål. Mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens fra baseline til vedligeholdelsesperioden var signifikant (p < 0,001) højere med eslicarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). 42 patienter (50,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen viste respons (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en signifikant forskel (p = 0,009).

I den dobbeltblinde periode af fase III-studiet var mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens med eslicarbazepinacetat (-18,1 % versus baseline) forskellig fra placebo (-8,6 % versus baseline), men ikke statistisk signifikant (p = 0,2490). 41 patienter (30,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen viste respons sammenlignet med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en ikke-signifikant forskel (p = 0,9017). *Post-hoc*-undergruppeanalyser for fase III-studiet blev udført i aldersstrata og over 6 år samt i forhold til dosis. Hos børn over 6 år viste 36 patienter (35,0 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen respons sammenlignet med 29 patienter (30,2 %) i placebo-gruppen (p = 0,4759), og mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens var højere i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % versus -10,5 %). Forskellen på 13,9 % var dog ikke statistisk signifikant (p = 0,1040). I alt 39 % af patienterne i studie 305 blev titreret op til den maksimale mulige dosis (30 mg/kg/dag). Hvis man ser bort fra patienter i alderen 6 år og derunder viste 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) af disse patienter i henholdsvis eslicarbazepinacetat- og placebo-gruppen respons (p = 0,1514). Selvom soliditeten af disse *post-hoc*-undergruppeanalyser er begrænset, tyder dataene på en alders- og dosisafhængig stigning i virkningsstørrelse.

I det efterfølgende åbne forlængelsesstudie af 1 års varighed (del II) i fase III-studiet (ITT set N=225) var den totale responsrate 46,7 % (støt stigende fra 44,9 % (uge 1-4) til 57,5 % (uge > 40)). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 6,1 (faldende fra 7,0 (uge 1-4) til 4,0 (uge > 40), hvilket resulterede i en median relativ forskel på -46,7 % i forhold til baseline-perioden). Den mediane relative forskel var større i den tidligere placebogruppe (-51,4 %) end i den tidligere ESL-gruppe (-40,4 %). Andelen af patienter med eksacerbation (stigning på ≥25 %) sammenlignet med baseline-perioden var 14,2 %.

I de efterfølgende 3 åbne forlængelsesstudier (ITT set N=148) var den samlede responsrate 26,6 % sammenlignet med del III–V ved baseline (dvs. de sidste 4 uger af del II). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 2,4 (hvilket resulterede i en median relativ forskel på -22,9% i forhold til del III–V ved baseline). Den samlede mediane relative reduktion i del I var større hos patienter, der blev behandlet med ESL (-25,8 %) end hos patienter, der blev behandlet med placebo (-16,4 %). Den samlede andel af patienter med eksacerbation (stigning på ≥25 %) var 25,7 % sammenlignet med del III–V ved baseline.

Af de 183 patienter, som gennemførte del I og II af studiet, blev 152 patienter inkluderet i del III. 65 af disse patienter havde fået ESL, og 87 af patienterne havde fået placebo i den dobbeltblinde del af studiet. 14 patienter (9,2 %) fuldførte åben behandling med ESL i del V. Den hyppigste årsag til seponering i alle dele af studiet skete efter anmodning af sponsor (30 patienter i del III [19,7 % af patienterne, som deltog i del III], 9 i del IV [9,6% af patienterne, som deltog i del IV] og 43 i del V [64,2% af patienterne, som deltog i del V]).

I betragtning af begrænsningerne ved åbne ukontrollerede data blev langtidsrespons over for eslicarbazepinacetat opretholdt i de åbne dele af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med eslicarbazepinacetat i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauet af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin Cmax opnås 2 til 3 timer efter administration (tmax). Biotilgængeligheden formodes at være høj, da mængden af metabolitter, der blev genfundet i urin, svarede til over 90 % af dosen af eslicarbazepinacetat.

Fordeling

Eslicarbazepins binding til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uafhængig af koncentrationen. *In vitro*-studier har vist, at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes i relevant omfang af tilstedeværelsen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid. Bindingen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid blev ikke påvirket i signifikant omfang af tilstedeværelsen af eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat omdannes hurtigt og i omfattende grad til den aktive hovedmetabolit eslicarbazepin ved hydrolytisk første-passagemetabolisme. Steady state-plasmakoncentration opnås efter 4 til 5 dages daglig indgift, svarende til en effektiv halveringstid på 20 til 24 timer. I studier med raske forsøgspersoner og voksne epilepsipatienter sås en halveringstid for eslicarbazepin på henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. De mindre metabolitter, der ses i plasma, er R-licarbazepin og oxcarbazepin, som var aktive, samt glukuronsyrekonjugaterne af eslicarbazepinacetat eslicarbazepin, R-licarbazepin og oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslicarbazepin er en svag inducer af CYP3A4 og har hæmmende egenskaber over for CYP2C19 (som anført i pkt. 4.5).

I studier med eslicarbazepin i friske humane hepatocytter observeredes en svag induktion af glukuronidering, som skyldtes UGT1A1.

Elimination

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne i uændret form og som glukuronidkonjugater. I alt svarer eslicarbazepin og dets glukuronid til over 90 % af den samlede mængde metabolitter, der udskilles i urinen, ca. 2/3 i uændret form og 1/3 som glukuronidkonjugat.

Linearitet/non-linearitet

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er lineær og dosisafhængig i intervallet 400-1.200 mg hos både raske forsøgspersoner og patienter.

Ældre (over 65 år)

Eslicarbazepinacetats farmakokinetiske profil påvirkes ikke hos ældre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne. Et studie med voksne patienter med let til svært nedsat nyrefunktion viste, at clearance afhænger af nyrefunktionen. Dosisjustering anbefales under behandling med Eslicarbazepinacetat "Stada" hos patienter, voksne og børn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/min (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke til børn i alderen fra 2 til 6 år. I denne alder har elimineringsprocessens naturlige aktivitet endnu ikke nået modenhed.

Hæmodialyse fjerner eslicarbazepinacetats metabolitter fra plasma.

Nedsat leverfunktion

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik og metabolisme blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion efter gentagne orale doser. Moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke eslicarbazepinacetats farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Køn

Studier med raske forsøgspersoner og patienter viste, at eslicarbazepins farmakokinetik var uafhængig af køn.

Pædiatrisk population

Eslicarbazepinacetat omdannes tilsvarende som hos voksne i kraftig grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauerne af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin Cmax opnås 2 til 3 timer efter administration (tmax). Det er blevet vist, at kropsvægt har en indvirkning på distributionsvolumen og clearance. Endvidere kunne det ikke udelukkes, at alder spiller en rolle uafhængigt af vægt i forhold til clearance af eslicarbazepinacetat, især for den yngste aldersgruppe (2-6 år).

Børn i alderen 6 år og derunder

Populationsfarmakokinetikken viser, at det i undergruppen med børn i alderen fra 2 til 6 år er nødvendigt med doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag for at opnå eksponeringer, der svarer til de terapeutiske doser på 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år.

Børn over 6 år

Populationsfarmakokinetikken viser, at der observeres sammenlignelig eksponering af eslicarbazepin mellem 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år og voksne ved henholdsvis 800 og 1200 mg eslicarbazepinacetat en gang dagligt (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De bivirkninger, der blev observeret i dyrestudier, indtraf ved eksponeringsniveau, der var betydeligt lavere end det kliniske eksponeringsniveau for eslicarbazepin (den primære og farmakologisk aktive metabolit af eslicarbazepinacetat). Der er således ikke fastsat sikkerhedsmarginer ud fra sammenlignelig eksponering.

Der blev påvist nefrotoksicitet i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, mens det ikke forekom i undersøgelser hos mus eller hunde, og dette svarer til forværring af spontan kronisk progredierende nefropati hos denne dyreart.

Der sås hepatisk centrilobulær hypertrofi i toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser hos mus og rotter og en øget incidens af levertumorer i karcinogenicitetsstudiet hos mus. Disse fund svarer til en induktion af hepatiske mikrosomale enzymer, mens denne virkning ikke sås hos patienter, der fik eslicarbazepinacetat.

Studier med unge dyr

I studier med gentagne doser til unge hunde var toksicitetsprofilen sammenlignelig med den, der observeredes for voksne dyr. I det 10 måneder lange studie observeredes fald i knoglemineralindhold, knogleareal og/eller knoglemineraldensitet i lumbale vertebrae og/eller femur hos højdosis-hundyr ved eksponeringsniveauer, der var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer for eslicarbazepin hos børn.

Genotoksicitetsundersøgelser med eslicarbazepinacetat viser ingen særlig risiko for mennesker.

Der observeredes nedsat fertilitet hos hunrotter. De fald i implantationer og levende embryoer, der sås i musefertilitetsstudiet, kan også være tegn på indvirkning på hunlig fertilitet, corpora lutea-antallene blev dog ikke vurderet. Eslicarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotten eller kaninen, men det inducerede knogleanormaliteter hos musen. Forsinkede ossifikationer, reducerede fostervægte, en stigning i mindre knogle- og viscera-anomalier blev observeredet ved maternale toksiske doser i embryotoksicitetsstudier med mus, rotter og kaniner. En forsinket kønsudvikling i F1-generationen blev observeret i peri/postnatale studier med mus og rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Croscarmellosenatrium

Povidon K 30

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig eller uigennemsigtig PVC/PVdC/Alu blisterkort i æsker med 20, 28, 30, 60 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

200 mg: 61368

800 mg: 61369

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. januar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2022