

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ESRAN 800 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, σε σχήμα κάψουλας, αμφίκυρτα δισκία, με εγκοπή στη μία πλευρά, έχουν εγχάραξη «Medochemie» στην άλλη πλευρά με διαστάσεις 19x10mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. Κλινικές πληροφορίες

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ESRAN ενδείκνυται ως:

- Μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία.
- Συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το ESRAN μπορεί να ληφθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά προς υφιστάμενη αντισπασμωδική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως η οποία θα πρέπει να αυξηθεί στα 800 mg άπαξ ημερησίως έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα μονοθεραπείας μπορεί να ωφεληθούν από δόση 1.600 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί. Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων σχετικά με το σχήμα μονοθεραπείας των 1.600 mg στους ηλικιωμένους, αυτή η δόση δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) ως εξής:

- CL_{CR} >60 ml/min: δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας
- CL_{CR} 30-60 ml/min: αρχική δόση των 200 mg (ή 5 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) άπαξ ημερησίως ή 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) μέρα παρά μέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια άπαξ ημερησίως δόση των 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών). Ωστόσο, βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί.
- CL_{CR} <30 ml/min: η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω ανεπαρκών στοιχείων

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/kg/ημέρα μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται σε προσαυξήσεις των 10 mg/kg/ημέρα έως και 30 mg/kg/ημέρα ανά μία ή δύο εβδομάδες, βάσει της ανταπόκρισης του κάθε ατόμου. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥60 kg

Παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg ή μεγαλύτερο θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με αυτήν των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το ESRAN μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Εναλλαγή μορφών του φαρμάκου

Δεδομένου ότι δεν είναι διαθέσιμα συγκριτικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ φαρμακοτεχνικών μορφών που περιέχουν εσλικαρβαζεπίνη, δισκίων και εναιωρημάτων, η εναλλαγή ασθενών από τη μία φαρμακοτεχνική μορφή στην άλλη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά συνέπεια, οι

ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη έχει συσχετιστεί με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη και υπνηλία, που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίων τραυματισμών.

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης πρόκειται να διακοπεί, συνιστάται η απόσυρση να γίνει σταδιακά προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης συχνότητας κρίσεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα αναπτύχθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% του συνολικού πληθυσμού που έλαβε την οξική εσλικαρβαζεπίνη σε κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς. Περιπτώσεις κνίδωσης και αγγειοοιδήματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Το αγγειοοίδημα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που συσχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία. Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά τον χρόνο συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα δηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μελετάται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση). Αν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με την οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε αυτούς οποιαδήποτε στιγμή.

Αλληλόμορφο HLA-B*1502 - κινεζικός Χαν, ταϊλανδικός και άλλοι ασιατικοί πληθυσμοί

Το HLA B*1502 σε άτομα κινεζικής Χαν ή ταϊλανδικής προέλευσης έχει φανεί ότι σχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) όταν τους χορηγείται καρβαμαζεπίνη. Η χημική δομή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι παρόμοια με αυτήν της καρβαμαζεπίνης και είναι δυνατόν ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 να διατρέχουν επίσης κίνδυνο ανάπτυξης SJS μετά από θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ο επιπολασμός του φορέα HLA-B*1502 είναι περίπου 10% στον κινεζικό Χαν και στον ταϊλανδικό πληθυσμό. Όταν είναι δυνατό, τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση που ασθενείς τέτοιων εθνοτικών προελεύσεων βρεθούν θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-B*1502, η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους. Λόγω του επιπολασμού αυτού του αλληλόμορφου σε άλλους ασιατικούς πληθυσμούς (π.χ. άνω του 15% στις Φιλιππίνες και τη Μαλαισία) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου σε πληθυσμούς κινδύνου για την παρουσία του HLA-B*1502.

Αλληλόμορφο HLA-A*3101- ευρωπαϊκής καταγωγής και ιαπωνικοί πληθυσμοί

Υπάρχουν μερικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το HLA-A*3101 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), εξανθήματος φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία (DRESS) ή λιγότερο σοβαρής οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και τους Ιάπωνες.

Η συχνότητα του αλληλόμορφου HLA-A*3101 κυμαίνεται ευρέως μεταξύ εθνικών πληθυσμών. Το αλληλόμορφο HLA-A*3101 έχει επιπολασμό 2 έως 5% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και περίπου 10% στον ιαπωνικό πληθυσμό.

Η παρουσία του αλληλόμορφου HLA-A*3101 ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη δερματικών αντιδράσεων (κατά κύριο λόγο λιγότερο σοβαρών) από 5,0% στον γενικό πληθυσμό σε 26,0% μεταξύ υποκειμένων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ η απουσία του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από 5,0% σε 3,8%.

Υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν σύσταση ελέγχου για το HLA-A*3101 πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς ενώσεις.

Σε περίπτωση ασθενών ευρωπαϊκής καταγωγής ή ιαπωνικής προέλευσης για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-A*3101, η χρήση καρβαμαζεπίνης ή χημικά συγγενών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 1,5% των ασθενών που έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η υπονατρίαμια είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως επιδείνωση των κρίσεων, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η συχνότητα της υπονατρίαμιας αυξήθηκε με αυξημένη δόση οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που οδηγεί σε υπονατρίαμια, ή σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπονατρίαμια (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσσίνη, καρβαμαζεπίνη), τα επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Επιπλέον, επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να καθορίζονται εάν παρουσιαστούν κλινικά σημεία υπονατρίαμιας. Εκτός αυτού, τα επίπεδα νατρίου θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σχετική υπονατρίαμια, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Διάστημα PR

Παρατάσεις του διαστήματος PR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις (π.χ. χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας), ή όταν λαμβάνουν συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με CLCR <30 ml/min δεν συνιστάται η χρήση λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και απουσιάζουν τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη, η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης. Η *in vitro* εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και των UDP-γλυκουρονικών μεταφορασών. *In vivo*, η εσλικαρβαζεπίνη έδειξε επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται κυρίως με μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 (π.χ. Σιμβαστατίνη). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η *in vivo* εσλικαρβαζεπίνη ενδέχεται να

έχει επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονικών μεταφορέων. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με το οξική εσλικαρβαζεπίνη ή κατά την αλλαγή της δόσης, μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν 2 έως 3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί το νέο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας. Η χρονική καθυστέρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται η οξική εσλικαρβαζεπίνη ακριβώς πριν ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απαιτούν ρύθμιση της δοσολογίας όταν συγχωρηγούνται με την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η εσλικαρβαζεπίνη έχει ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά το CYP2C19. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη συγχωρήγηση υψηλών δόσεων οξικής εσλικαρβαζεπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. Φαινυτοΐνη).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 800 mg άπαξ ημερησίως και καρβαμαζεπίνης 400 mg δις ημερησίως κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 32% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκθεση στην καρβαμαζεπίνη ή στον μεταβολίτη της, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να αυξηθεί αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Αποτελέσματα από μελέτες σε ασθενείς έδειξαν ότι η συγχρόνως χορηγούμενη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη. Ο κίνδυνος αύξησης άλλων συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαινυτοΐνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και φαινυτοΐνης κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 31-33% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης, και μια μέση αύξηση κατά 31-35% στην έκθεση σε φαινυτοΐνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από αναστολή του CYP2C19. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί και η δόση της φαινυτοΐνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Λαμοτριγίνη

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός τόσο για την εσλικαρβαζεπίνη όσο και για την λαμοτριγίνη και επομένως μπορεί να αναμένεται να υπάρξει αλληλεπίδραση. Μια μελέτη σε υγιή άτομα με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως έδειξε μικρή κατά μέσο όρο φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση (η έκθεση της λαμοτριγίνης μειώθηκε κατά 15%) μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και της λαμοτριγίνης και συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, η επίδραση μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα.

Τοπιραμάτη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τοπιραμάτης δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε εσλικαρβαζεπίνη αλλά έδειξε μείωση στην έκθεση σε τοπιραμάτη κατά 18%, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Βαλπροϊκό οξύ και λεβιτιρακετάμη

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση μελετών φάσης III σε επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς υπέδειξε ότι η συγχωρήγηση με βαλπροϊκό οξύ ή λεβιτιρακετάμη δεν επηρέασε την έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

Οξικαρβαζεπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης με την οξκαρβαζεπίνη δεν συνιστάται διότι μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα

Η χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έδειξε μια μέση μείωση κατά 37% και 42% στη συστηματική έκθεση στη λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, αντίστοιχα, η οποία πιθανότατα προκαλείται από επαγωγή του CYP3A4. Επομένως, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμήνου ρύσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Σιμβαστατίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε μια μέση μείωση κατά 50% στη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη όταν συγχωρηγείται με οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως, η οποία κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Ροσουβαστατίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, υπήρξε μια μέση μείωση κατά 36-39% της συστημικής έκθεσης σε υγιή άτομα. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης είναι άγνωστος, θα μπορούσε όμως να οφείλεται στην παρεμβολή στη λειτουργία μεταφοράς μόνο της ροσουβαστατίνης ή σε συνδυασμό με την επαγωγή του μεταβολισμού της. Δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της δράσης του δεν είναι σαφής, συνιστάται η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης).

Βαρφαρίνη

Η συγχωρήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με βαρφαρίνη έδειξε μια μικρή (23%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή σε πήξη. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην αλληλεπίδραση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση του INR τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη λήξη της συγχρόνως χορηγούμενης θεραπείας με βαρφαρίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Co-administration of eslicarbazepine acetate 1,200 mg once daily with warfarin showed a small (23%), but statistically significant decrease in exposure to S-warfarin. There was no effect on the R-warfarin pharmacokinetics or on coagulation. However, due to inter-individual variability in the interaction, special attention on monitoring of INR should be performed the first weeks after initiation or ending concomitant treatment of warfarin and eslicarbazepine acetate.

Διγοξίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα δεν έδειξε επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, υποδηλώνοντας ότι η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν έχει επίδραση στον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (αναστολείς MAO)

Βάσει της δομικής σχέσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλληλεπίδραση μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και των αναστολέων της MAO είναι θεωρητικά δυνατή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Έχει καταδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός των δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος από το ποσοστό του 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά αναφερόμενες είναι ο λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία, επομένως είναι σημαντικό να

εφαρμόζεται μονοθεραπεία όποτε είναι δυνατόν. Συμβουλές από ειδικό θα πρέπει να δίνονται σε γυναίκες οι οποίες είναι πιθανόν να μείνουν έγκυες ή οι οποίες είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Η ανάγκη για αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να αναθεωρείται όταν μια γυναίκα προγραμματίζει να μείνει έγκυος. Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται αιφνίδια διακοπή της αντιεπιληπτικής θεραπείας καθώς αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε παροξυσμικές κρίσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις, τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη αλληλεπιδρά με ανεπιθύμητο τρόπο με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά από τη λήξη της πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος.

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Γονιμότητα). Σε περίπτωση που γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις, και θα πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία όποτε αυτό είναι δυνατόν τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της κύησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίνεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να συμβάλουν στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, ένας πιθανός λόγος πρόκλησης εμβρυϊκής ανωμαλίας. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθώς η αποτελεσματικότητα της λήψης αυτών των συμπληρωμάτων δεν έχει αποδειχτεί, μια ειδική προγεννητική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί ακόμα και για γυναίκες με συμπληρωματική θεραπεία φολικού οξέος.

Στο νεογέννητο παιδί

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές στο νεογέννητο που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προφύλαξη, θα πρέπει να χορηγείται βιταμίνη K1 ως προληπτικό μέτρο κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και στο νεογέννητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσλικαρβαζεπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της εσλικαρβαζεπίνης στο μητρικό γάλα. Καθώς ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στην γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει υποβάθμιση της γονιμότητας έπειτα από τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ESRAN έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία ή οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται ότι οι σωματικές ή/και νοητικές ικανότητές τους που απαιτούνται για το χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση ενδέχεται να έχουν διαταραχτεί και συνιστάται να μην επιχειρούν τέτοιες ενέργειες μέχρι να καθιερωθεί ότι η ικανότητά τους να επιτελέσουν τέτοιες ενέργειες δεν είναι επηρεασμένη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία), 2.434 ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (1.983 ενήλικες ασθενείς και 451 παιδιατρικοί ασθενείς) και το 51% αυτών των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παρουσιάστηκαν κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί για την οξική εσλικαρβαζεπίνη αποτελούν κυρίως βασιζόμενες στην κατηγορία φαρμάκων, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με ενήλικους επιληπτικούς ασθενείς και σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε την οξική εσλικαρβαζεπίνη με την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο <3% των ασθενών ανεξαρτήτως σκέλους θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σε μορφή πίνακα.

Ο παρακάτω πίνακας έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές (≥ 1.000 έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία Οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπονατρίαμια, μειωμένη όρεξη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, υποχλωραιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Ψυχωτική διαταραχή, απάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα,	

<i>Κατηγορία Οργάνου συστήματος</i>	<i>Πολύ συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	<i>Μη γνωστές</i>
			διέγερση, ευερεθιστότητα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματικές διακυμάνσεις, κλάμα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Ζάλη, υπνηλία	Κεφαλαλγία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, αταξία, διαταραχή ισορροπίας	Μη φυσιολογικός συντονισμός, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, υπερβολικός ύπνος, καταστολή, αφασία, δυσαισθησία, δυστονία, λήθαργος, παροσμία, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, επιληψίας, περιφερική νευροπάθεια, νυσταγμός, διαταραχή ομιλίας, δυσarthρία, αίσθηση καύσου, παραίσθησία, ημικρανία	
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>		Διπλωπία, θαμπή όραση	Προβλήματα όρασης, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, διαταραχή συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, υπεραιμία του οφθαλμού	
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		Ίλιγγος	Υποακοΐα, εμβοές	
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>			Αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία	
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			Υπέρταση (συμπεριλαμβανομ	

<i>Κατηγορία Οργάνου συστήματος</i>	<i>Πολύ συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	<i>Μη γνωστές</i>
			ένων υπερτασικών κρίσεων), υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			Επίσταξη, θωρακικό άλγος	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		Ναυτία, έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, ουλίτιδα, μέλαινα, οδονταλγία	Παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>			Ηπατική διαταραχή	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		Εξάνθημα	Αλωπεκία, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, ερύθημα, δερματικές διαταραχές, κνησμός, δερματίτιδα αλλεργική	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο StevensJohnson, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			Μυαλγία, διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			Ουρολοίμωξη	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		Κόπωση, διαταραχές στη βάρδιση, εξασθένιση	Κακουχία, ρίγη, περιφερικό οίδημα	
<i>Παρακλινικές</i>		Αυξημένο	Μειωμένη	

<i>Κατηγορία Οργάνου συστήματος</i>	<i>Πολύ συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	<i>Μη γνωστές</i>
<i>εξετάσεις</i>		σωματικό βάρος	αρτηριακή πίεση, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο νάτριο αίματος, χλωριούχα αίματος μειωμένα, οστεοκαλσίνη αυξημένη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένες τρανσαμινάσες	
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>			Τοξικότητα φαρμάκου, πτώση, θερμικό έγκραμμα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οφθαλμικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: διπλωπία (11,4% των ασθενών με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,4% των ασθενών χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), μη φυσιολογικός συντονισμός (6,7% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,7% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης) και ζάλη (30% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 11,5% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), βλέπε παράγραφο 4.5.

Διάστημα PR

Η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζεται με αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συγκοπή, βραδυκαρδία) ενδέχεται να συμβούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κατηγορία φαρμάκων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες δεν παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του προγράμματος επιληψίας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με την οξικαρβαζεπίνη. Επομένως, η εμφάνισή τους μετά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με δομικά σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνης και οξικαρβαζεπίνης. Δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (238 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και 189 με εικονικό φάρμακο), το 35,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική

εσλικαρβαζεπίνη και το 19% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (5,0%), η υπνηλία (8,0%) και ο έμετος (4,6%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γενικά παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα από 6 έως 11 ετών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (9,5%), η υπνηλία (7,4%), η ζάλη (6,3%), οι σπασμοί (6,3%) και η ναυτία (3,2%), ενώ στην ηλικιακή ομάδα από 12 έως 18 ετών ήταν η υπνηλία (7,4%), ο έμετος (4,2%), η διπλωπία (3,2%) και η κόπωση (3,2%). Η ασφάλεια της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το προφίλ ασφαλείας της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών, εκτός από τη διέγερση (συχνή, 1,3%) και το κοιλιακό άλγος (συχνή, 2,1%) που ήταν συχνότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικους. Η ζάλη, η υπνηλία, ο ίλιγγος, η αδυναμία, η διαταραχή στη βάδιση, ο τρόμος, η αταξία, η διαταραχή της ισορροπίας, η θολή όραση, η διάρροια, το εξάνθημα και η υπονατρία ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Αλλεργική δερματίτιδα (όχι συχνή, 0,8%) αναφέρθηκε μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα οποία ελήφθησαν από ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις της μελέτης φάσης III ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος χωρίς νέα ευρήματα που να εγείρουν ανησυχία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται έπειτα από υπερδοσολογία οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζονται κατά κύριο λόγο με συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. επιληπτικές κρίσεις όλων των τύπων, επιληπτική κατάσταση) και καρδιακές διαταραχές (π.χ. καρδιακή αρρυθμία).

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορούν αποτελεσματικά να καθαρίζονται μέσω αιμοδιύλισης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, παράγωγα καρβοξαμίδης, κωδικός ATC: N03AF04.

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι άγνωστοι. Ωστόσο, *in vitro* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η οξική εσλικαρβαζεπίνη όσο και οι μεταβολίτες της σταθεροποιούν την αδρανοποιημένη κατάσταση τασειελεγχόμενων διαύλων νατρίου, εμποδίζοντας την επιστροφή τους στην ενεργοποιημένη κατάσταση και επομένως αποτρέποντας επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απέτρεψαν την ανάπτυξη κρίσεων σε μη κλινικά μοντέλα προβλεπτικά για την αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο. Στον άνθρωπο, η φαρμακολογική δράση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ασκείται κυρίως μέσω του ενεργού μεταβολίτη εσλικαρβαζεπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει καταδειχθεί σε τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 1.703 τυχαιοποιημένους ενήλικες ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτικούς σε θεραπεία με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξικαρβαζεπίνη και η φελβαμάτη δεν επιτράπηκαν ως συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτές τις μελέτες. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις των 400 mg (σε -301 και -302 μελέτες μόνο), 800 mg και 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ό,τι το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια διαστήματος συντήρησης 12 εβδομάδων. Το ποσοστό των ατόμων με $\geq 50\%$ μείωση (1.581 αναλυομένων) στη συχνότητα των κρίσεων στις μελέτες φάσης III ήταν 19,3% για το εικονικό φάρμακο, 20,8% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 400 mg, 30,5% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg και 35,3% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μονοθεραπείας έχει καταδειχθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 815 τυχαιοποιημένοι ενήλικοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 800 mg, των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις της δραστικής ουσίας σύγκρισης, της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν 200 mg, 400 mg και 600 mg, δις ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και μόνον εφόσον εμφανιζόταν κρίση υπήρχε κλιμάκωση της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο. Από τους 815 τυχαιοποιημένους ασθενείς, οι 401 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη άπαξ ημερησίως [271 ασθενείς (67,6%) παρέμειναν στη δόση των 800 mg, 70 ασθενείς (17,5%) παρέμειναν στη δόση των 1,200 mg και 60 ασθενείς (15,0%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1.600 mg]. Στην πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας, στην οποία οι ασθενείς που εγκατέλειπαν τη μελέτη θεωρούνταν μη ανταποκριθέντες, το 71,1% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως ελεύθερο επιληπτικών κρίσεων στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και το 75,6% στην ομάδα καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων (μέση διαφορά κινδύνου 4,28%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-10,30, 1,74]. Η επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων διατηρήθηκε για πάνω από 1 χρόνο θεραπείας, με το 64,7% των ασθενών που λάμβαναν οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 70,3% των ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης να κατηγοριοποιείται ως ελεύθερο κρίσεων (μέση διαφορά κινδύνου -5,46%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-11,88, 0,97]. Στην ανάλυση αποτυχίας της θεραπείας (κίνδυνος επιληπτικής κρίσης) με βάση την ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν (ανάλυση Kaplan-Meier και παλινδρόμηση Cox), οι εκτιμήσεις της ανάλυσης Kaplan-Meier για τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης κατά το τέλος της περιόδου αξιολόγησης ήταν 0,06 με την καρβαμαζεπίνη και 0,12 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και μέχρι το τέλος του 1 έτους με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο 0,11 με την καρβαμαζεπίνη και 0,19 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη ($p=0,0002$).

Στο 1 έτος, η πιθανότητα απόσυρσης των ασθενών λόγω άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή απουσίας αποτελεσματικότητας ήταν 0,26 για την οξική εσλικαρβαζεπίνη και 0,21 για την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μετατροπής σε μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε 365 ενήλικους ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Τα ποσοστά ασθενών ελεύθερων κρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μονοθεραπείας 10 εβδομάδων ήταν 7,6% (1.600 mg) και 8,3 % (1.200 mg) στη μία μελέτη και 10,0% (1.600 mg) και 7,4 % (1.200 mg) στην άλλη μελέτη, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε 72 ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτόν τον πληθυσμό (65,3%) είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό που εγγράφηκε στις διπλά τυφλές μελέτες της επιληψίας (66,8%). Οι συχνότερες μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη (12,5% των συμμετεχόντων), η υπνηλία (9,7%), η κόπωση, οι σπασμοί και η υπονατριαιμία (8,3% έκαστη), η ρινοφαρυγγίτιδα (6,9%) και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,6%). Ένα σύνολο 50 εκ των 72 συμμετεχόντων που ξεκίνησαν τη μελέτη ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό διατήρησης της τάξης του 69,4% (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στους ηλικιωμένους).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το σχήμα μονοθεραπείας που είναι διαθέσιμο στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Λίγοι μόνο ασθενείς (N=27) ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη στη μελέτη μονοθεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης II η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 16 ετών (N=123) και μία μελέτη φάσης III η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 18 ετών (N=304). Αμφότερες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με διάρκεια περιόδου συντήρησης 8 εβδομάδων (μελέτη 208) και 12 εβδομάδων (μελέτη 305), αντίστοιχα. Η Μελέτη 208 περιελάμβανε 2 επιπλέον επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (1 έτος στο μέρος II και 2 έτη στο μέρος III), ενώ η Μελέτη 305 περιελάμβανε 4 επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης περιόδους επέκτασης (1 έτος στα Μέρη II, III και IV και 2 έτη στο Μέρος V). Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις 20 και 30 mg/kg/ημέρα, έως και 1.200 mg/ημέρα κατά μέγιστο. Η στοχευόμενη δόση ήταν 30 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 208 και 20 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 305. Οι δόσεις μπορούσαν να προσαρμοστούν βάσει της ανεκτικότητας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης II, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο. Η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς έως την περίοδο συντήρησης ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-13,8%). Σαράντα δύο ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 10 ασθενείς (25,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε σημαντική διαφορά ($p = 0,009$).

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης III, η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-18,1% έναντι της τιμής αναφοράς) ήταν διαφορετική από αυτήν με το εικονικό φάρμακο (-8,6% έναντι της τιμής αναφοράς), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,2490$). Σαράντα ένας ασθενείς (30,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 40 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε μια μη σημαντική διαφορά ($p = 0,9017$ post-hoc αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακό στρώμα και για την ηλικία των 6 ετών και άνω, καθώς και ανά δόση. Στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, 36 ασθενείς (35,0%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 29 ασθενείς (30,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,4759$) και η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (24,4% έναντι -10,5%). Ωστόσο, η διαφορά του 13,9% δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,1040$). Σε ένα σύνολο 39% ασθενών στη μελέτη 305 έγινε τιτλοδότηση προς τα επάνω, στη μέγιστη δυνατή δόση (30 mg/kg/ημέρα). Μεταξύ αυτών, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας 6 ετών και κάτω, 14 (48,3%) και 11 (30,6%) ασθενείς στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,1514$). Αν και η ευρωστία αυτών των

post-hoc αναλύσεων υποομάδων είναι περιορισμένη, τα δεδομένα υποδεικνύουν εξαρτώμενη από την ηλικία και τη δόση αύξηση στην έκταση της αποτελεσματικότητας.

Στην επακόλουθη ανοικτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 1 έτους (Μέρος II) της μελέτης φάσης III (σύνολο ITT N = 225), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 46,7% (αυξανόμενο σταθερά από το 44,9% (εβδομάδες 1-4) στο 57,5% (εβδομάδες > 40)). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 6,1 (μειώθηκε από το 7,0 (εβδομάδες 1-4) στο 4,0 (εβδομάδες > 40), οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή σε σύγκριση με την περίοδο αναφοράς της τάξης του -46,7%). Η διάμεση σχετική μεταβολή ήταν μεγαλύτερη στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου (-51,4%) απ' ό,τι στην προηγούμενη ομάδα του ESL (-40,4%). Η αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με την περίοδο αναφοράς ήταν 14,2%.

Στις επακόλουθες 3 ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (σύνολο ITT N = 148), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 26,6% σε σύγκριση με τα Μέρη III–V της περιόδου αναφοράς (δηλ. τις τελευταίες 4 εβδομάδες του μέρους II). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 2,4 (οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή από το Μέρος III–V της περιόδου αναφοράς της τάξης του -22,9%). Η συνολική μέση σχετική μείωση στο Μέρος I ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESL (-25,8%) απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-16,4%). Η συνολική αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με τα Μέρη III–V της περιόδου αναφοράς ήταν 25,7%.

Από τους 183 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τα μέρη I και II της μελέτης, οι 152 ασθενείς εγγράφηκαν στο μέρος III. Εξ αυτών, οι 65 ασθενείς είχαν λάβει ESL και οι 87 ασθενείς είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης. 14 ασθενείς (9,2%) ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ESL έως το Μέρος V. Ο συχνότερος λόγος απόσυρσης κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε μέρους της μελέτης ήταν το αίτημα από τον χορηγό (30 ασθενείς στο μέρος III [19,7% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος III], 9 στο μέρος IV [9,6% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος IV], και 43 στο μέρος V [64,2% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος V]).

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μη ελεγχόμενων δεδομένων της ανοικτής επισήμανσης, γενικά διατηρήθηκε η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στην οξική εσλικαρβαζεπίνη στα ανοικτής επισήμανσης μέρη της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα συνήθως παραμένουν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού, έπειτα από του στόματος χορήγηση. Η τιμή C_{max} της εσλικαρβαζεπίνης επιτυγχάνεται 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί υψηλή επειδή η ποσότητα των μεταβολιτών που ανακτήθηκε στα ούρα αντιστοιχούσε σε περισσότερο από το 90% μιας δόσης οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Κατανομή

Η δέσμευση της εσλικαρβαζεπίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (<40%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαιντοϊνης και τολβουταμίδης. Η δέσμευση βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαιντοϊνης και τολβουταμίδης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία εσλικαρβαζεπίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη βιομετασχηματίζεται ταχέως και εκτενώς στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την εσλικαρβαζεπίνη, μέσω υδρολυτικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 4 έως 5 ημέρες άπαξ ημερησίως δοσολογίας, συνεπείς με αποτελεσματική ημίσεια ζωής της τάξης των 20-24 ωρών. Σε μελέτες σε υγιή άτομα και επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς, ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της εσλικαρβαζεπίνης ήταν 1020 ώρες και 13-20 ώρες, αντίστοιχα. Δευτερεύοντες μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη, οι οποίοι φάνηκε ότι είναι ενεργοί, και τα παράγωγα γλυκουρονικού οξέος της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, η εσλικαρβαζεπίνη, η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν επηρεάζει τον δικό της μεταβολισμό ή την κάθαρσή της.

Η εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και έχει ανασταλτικές ιδιότητες σε σχέση με το CYP2C19 (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5).

Σε μελέτες με εσλικαρβαζεπίνη σε νωπά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια επαγωγή της γλυκουρονιδίωσης που προκαλείται από το UGT1A1.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε αμετάβλητη μορφή και συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο. Συνολικά, η εσλικαρβαζεπίνη και το γλυκουρονίδιο της αντιστοιχούν σε περισσότερο από το 90% των ολικών μεταβολιτών που απεκκρίνονται στα ούρα, περίπου τα δύο τρίτα στην αμετάβλητη μορφή και το ένα τρίτο ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση στο εύρος των 400-1.200 mg τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι ανεπηρέαστο στους ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξε ότι η κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την οξική εσλικαρβαζεπίνη συνιστάται να γίνεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς, ενηλίκους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν συνιστάται. Σε αυτήν την ηλικία, η ενδογενής δράση της διαδικασίας αποβολής δεν έχει ακόμα ωριμάσει.

Η αιμοδιύλιση απομακρύνει τους μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης από το πλάσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Μελέτες σε υγιή άτομα και ασθενείς κατέδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν επηρεάστηκε από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα παραμένουν συνήθως κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Για την εσλικαρβαζεπίνη η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται στις 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την κατανομή του όγκου και την αποβολή. Περαιτέρω, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί πιθανός ρόλος της ηλικίας, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, στην αποβολή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, ιδιαίτερα στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (2-6 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι στην υποομάδα των παιδιών ηλικίας από 2 έως 6 ετών, απαιτούνται δόσεις των 27,5 mg/kg/ημέρα και 40 mg/kg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί έκθεση αντίστοιχη με τις θεραπευτικές δόσεις των 20 και των 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι συγκρίσιμη έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη παρατηρείται μεταξύ 20 και 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και στους ενήλικες με 800 και 1.200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης αισθητά χαμηλότερα από ό,τι σε κλινικά επίπεδα έκθεσης σε εσλικαρβαζεπίνη (ο κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης). Επομένως δεν έχουν καθιερωθεί όρια ασφαλείας βάσει συγκριτικής έκθεσης.

Αποδείξεις νεφροτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ποντικούς ή σκύλους, και είναι συνεπείς με παρόξυνση αυτόματης χρόνιας προιούσας νεφροπάθειας σε αυτά τα είδη.

Κεντρολοβιακή υπερτροφία του ήπατος παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς και αρουραίους και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με επαγωγή μικροσωμικών ηπατικών ενζύμων, μια επίδραση η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρούς σκύλους, το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη διάρκειας 10 μηνών, μειώσεις στην οστική περιεκτικότητα, στην επιφάνεια οστού ή/και στην οστική πυκνότητα στους οσφυϊκούς σπονδύλους ή/και στο μηριαίο παρατηρήθηκαν στα θηλυκά ζώα που ελάμβαναν υψηλή δόση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης στην εσλικαρβαζεπίνη στα παιδιά.

Μελέτες γονοτοξικότητας με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μείωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Οι μειώσεις στις εμφυτεύσεις και τα ζώντα έμβρυα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας σε ποντικούς μπορεί επίσης να υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις των ωχρών σωματίων. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τους κονίκλους, αλλά προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες στους ποντικούς. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, αύξηση των ελασσόνων σκελετικών και σπλαχνικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα

ποντίκια, τους αρουραίους και τους κονίκλους. Μια μείωση στη σεξουαλική ανάπτυξη της F1 γενεάς παρατηρήθηκε σε περι/μεταγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ποβιδόνη Κ30
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

12 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) ALU/ALU οι οποίες περιέχονται σε χάρτινα κουτιά.
Είναι διαθέσιμα μεγέθη συσκευασιών των 20, 30, 60, 90 και 180 δισκίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Medochemie Hellas A.E., Παστέρ 6, Αμπελόκηποι, 11521, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2020

