

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arupsan 200 mg tabletter

Arupsan 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg eslikarbazepinacetat.

Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

200 mg: Vita till benvita, avlånga odragerade tabletter präglade med "V1" på den ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan. Tablettens storlek är cirka 11,00 x 5,70 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

800 mg: Vita till benvita, avlånga, odragerade tabletter präglade med "V7" på den ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan. Tablettens storlek är cirka 19,00 x 9,80 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Arupsan är indicerat som:

- monoterapi vid behandling av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nyligen diagnostiserad epilepsi
- tilläggsterapi hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år, vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Arupsan kan användas som monoterapi eller läggas till i befintlig antikonvulsiv behandling.

Rekommenderad startdos är 400 mg en gång dagligen vilken ska ökas till 800 mg en gång dagligen efter en till två veckor. Baserat på individuellt svar kan dosen ökas till 1200 mg en gång dagligen. Vissa patienter som behandlas med monoterapi kan ha nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Äldre (över 65 år)

Ingen dosjustering hos äldre är nödvändig förutsatt att njurfunktionen inte är störd. På grund av mycket begränsade data med dosregimen 1600 mg som monoterapi hos äldre rekommenderas inte den dosen för denna population.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter, vuxna och barn över 6 år, med nedsatt njurfunktion och dosen bör justeras enligt kreatininclearance (CL_{CR}) enligt följande:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: ingen dosjustering krävs
- CL_{CR} 30-60 ml/min: startdos 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn över 6 år) en gång dagligen eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) varannan dag i 2 veckor följt av en daglig 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) dos. Baserat på individuellt svar kan dock dosen behöva ökas.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: användning rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av otillräckliga data

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2) och användning hos dessa patienter rekommenderas därför inte.

Pediatrisk population

Barn över 6 år

Rekommenderad startdos är 10 mg/kg/dag en gång dagligen. Dosen ska ökas varje eller varannan vecka med 10 mg/kg/dag upp till 30 mg/kg/dag, baserat på individuellt svar. Den maximala dosen är 1200 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

Barn som väger ≥ 60 kg

Barn som väger 60 kg eller mer ska ges samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat för barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

Oral användning.

Arupsan kan tas med eller utan mat.

Byte av formulering

Då jämförande biotillgänglighetsdata för Arupsan och andra formuleringar t.ex. suspensioner och vice versa inte är tillgängliga, ska byte från en formulering till en annan hos patient göras med försiktighet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmodstankar

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för eslikarbazepinacetat. Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Centrala och perifera nervsystemet

Eslikarbazepinacetat har associerats med vissa centralnervösa biverkningar såsom yrsel och sömnhighet, vilket skulle kunna öka förekomsten av oavsiktlig skada.

Övriga varningar och försiktighet

Om Arupsan ska sättas ut, rekommenderas att det sätts ut gradvis för att minska potentialen för ökad anfallsfrekvens.

Hudreaktioner

Utslag utvecklades som en biverkan hos 1,2 % av den totala populationen som behandlades med Arupsan i kliniska studier med patienter med epilepsi. Fall av urtikaria och angioödem har rapporterats hos patienter som tar Arupsan. Angioödem i samband med överkänslighet/anafylaktisk reaktion med larynxödem kan vara fatalt. Om tecken eller symptom på överkänslighet utvecklas, måste eslikarbazepinacetat omedelbart sättas ut och alternativ behandling initieras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Arupsan. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symptom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Arupsan omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (vid behov). Hos patienter som har utvecklat sådana reaktioner, ska behandling med Arupsan inte återupptas vid någon tidpunkt.

HLA-B*1502-allel – hos Han-kineser, thailändska och andra asiatiska populationer

HLA-B*1502 har hos individer av Han-kinesiskt och thailändskt ursprung visats vara starkt förknippat med risken att utveckla svåra hudreaktioner, kända som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen hos eslikarbazepinacetat liknar den hos karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B*1502-positiva också kan riskera att få SJS vid behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen för bärare av HLA-B*1502 är ca 10 % hos Han-kineser och thailändska populationer. Närhelst det är möjligt ska dessa individer screenas för denna allel innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade aktiva substanser påbörjas. Om patienter med detta etniska ursprung testats positivt för HLA-B*1502-allelen kan användning av eslikarbazepinacetat övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i

Filipinerna och Malaysia) kan genetisk testning för närvaro av för HLA-B*1502 hos riskpopulationer övervägas.

HLA-A*3101-allel – europeiskt härstammande och japanska populationer

Det finns vissa data som antyder att HLA-A*3101 är förknippad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili (DRESS) eller mindre svår akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulära hudutslag hos människor av europeisk härkomst och japaner.

Frekvensen av HLA-A*3101-allelen varierar brett mellan etniska populationer.

HLA-A*3101-allelen har en prevelens av 2 till 5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen.

Närvaron av HLA-A*3101-allel kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (mestadels mindre svåra) från 5 % i den allmänna populationen till 26 % bland individer av europeisk härkomst medan dess frånvaro kan minska risken från 5 % till 3,8 %.

Det finns inte tillräckliga data som stödjer en rekommendation för screening av HLA-A*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser påbörjas.

Om det är känt att patienter av europeisk eller japansk härkomst är positiva för HLA-A*3101-allel kan användningen av karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats som en biverkan hos 1,5 % av patienterna behandlade med Arupsan. Hyponatremi är asymtomatiskt i de flesta fall men det kan åtföljas av kliniska symtom som förvärrade anfall, förvirring, minskat medvetande. Frekvensen av hyponatremi ökade med ökad dos eslikarbazepinacetat. Hos patienter med etablerad njursjukdom vilken orsakar hyponatremi, eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vilka i sig själva kan leda till hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin), ska natriumnivåerna i serum kontrolleras före och under behandling med eslikarbazepinacetat. Dessutom ska natriumnivåerna i serum bestämmas om kliniska symtom av hyponatremi uppträder. Förutom detta ska natriumnivåerna bestämmas vid rutinmässiga laboratorieundersökningar. Om kliniskt relevant hyponatremi utvecklas, ska eslikarbazepinacetat sättas ut.

PR-intervall

Förlängt PR-intervall har observerats i kliniska studier med eslikarbazepinacetat. Försiktighet ska iaktas hos patienter med medicinska tillstånd (t.ex. låga tyroxinnivåer, avvikelser i retledningssystemet), eller vid samtidigt intag av läkemedel som är kända att vara förknippade med PR-förlängning.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Användning rekommenderas inte hos patienter med

$CL_{CR} < 30$ ml/min på grund av otillräckliga data.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom kliniska data är begränsade hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och farmakokinetiska och kliniska data saknas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska eslikarbazepinacetat användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt

leverfunktion och rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin, vilket huvudsakligen elimineras genom glukuronidering. *In vitro* är eslikarbazepin en svag inducerare av CYP3A4 och UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* visade eslikarbazepin en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom metabolism via CYP3A4 (t.ex. simvastatin). En dosökning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan därför behövas vid samtidig användning med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepin kan *in vivo* ha en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När behandling med Arupsan sätts in eller sätts ut, eller om dosen förändras, kan det ta 2 till 3 veckor för att nå den nya nivån av enzymaktivitet. Denna tidsfördröjning måste tas i beaktande när Arupsan används just innan eller i kombination med läkemedel som kräver dosjustering vid samtidig administrering med Arupsan. Eslikarbazepin har hämmande egenskaper vad gäller CYP2C19. Interaktioner kan därför uppstå vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat i höga doser med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin).

Interaktioner med andra antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 800 mg dagligen och karbamazepin 400 mg två gånger dagligen i en genomsnittlig sänkning av den aktiva metaboliten eslikarbazepins exponering med 32 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronidering. Ingen förändring i exponeringen av karbamazepin eller dess metabolit karbamazepinepoxid noterades. Beroende på det individuella svaret kan dosen för eslikarbazepinacetat behöva ökas om det används tillsammans med karbamazepin. Resultat från patientstudier visade att samtidig behandling kan öka risken för följande biverkningar: diplopi, koordinationssvårigheter och yrsel. Risken för en ökning av andra specifika biverkningar orsakade av samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan inte uteslutas.

Fenytoin

I en studie på friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen och fenytoin i en minskning i exponering av den aktiva metaboliten eslikarbazepin med i genomsnitt 31-33 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronideringen, och i en ökning i exponeringen av fenytoin med i genomsnitt 31-35 %, mest troligt orsakat av en inhibering av CYP2C19. Baserat på individuellt svar, kan dosen eslikarbazepinacetat behöva ökas och dosen fenytoin behöva sänkas.

Lamotrigin

Glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen för både eslikarbazepin och lamotrigin och därför skulle en interaktion kunna förväntas. En studie med eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen på friska individer visade i genomsnitt en mindre farmakokinetisk interaktion (exponeringen av lamotrigin minskade 15 %) mellan eslikarbazepinacetat och lamotrigin, och följaktligen krävs inga dosjusteringar. Beroende på interindividuell variabilitet kan dock effekten bli kliniskt relevant hos vissa individer.

Topiramat

I en studie på friska individer visade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen och topiramat ingen signifikant ändring i exponeringen av eslikarbazepin men en minskning på 18 % i exponeringen av topiramat, mest troligt orsakad av en minskad biotillgänglighet för topiramat. Ingen dosjustering krävs.

Valproat och levetiracetam

En populationsfarmakokinetisk analys av fas III-studier med vuxna epilepsipatienter indikerade att samtidig administrering av valproat eller levetiracetam inte påverkade exponeringen av eslikarbazepin men detta har inte verifierats av konventionella interaktionsstudier.

Oxkarbazepin

Samtidig användning av eslikarbazepinacetat och oxkarbazepin rekommenderas inte eftersom det kan orsaka överexponering av de aktiva metaboliterna.

Andra läkemedel

Perorala preventivmedel

Administrering av eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen hos kvinnor som använde ett kombinerat oralt preventivmedel visade en minskning på i genomsnitt 37 % och 42 % i systemexponering av levonorgestrel respektive etinylestradiol, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda adekvata preventivmedel vid behandling med Arupsan och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.6).

Simvastatin

En studie med friska individer visade en i genomsnitt 50 % lägre systemisk exponering för simvastatin vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. En ökning av simvastatindosen kan krävas när det används tillsammans med eslikarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Det var en genomsnittlig minskning på 36-39 % i systemexponering hos friska individer vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen. Mekanismen för denna minskning är okänd men kan bero på interferens av transportaktivitet för rosuvastatin ensamt eller i kombination med induktion av dess metabolism. Eftersom sambandet mellan exponering och läkemedelsaktivitet är oklar rekommenderas övervakning av terapisvar (t.ex. kolesterolnivåer).

Warfarin

Samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen med warfarin visade en liten (23 %) men statistiskt signifikant minskning av exponeringen för S-warfarin. Ingen effekt på farmakokinetiken för R-warfarin eller på koagulationen sågs. På grund av interindividuell variabilitet av interaktionen ska emellertid särskild uppmärksamhet avseende kontroll av INR utföras de första veckorna efter påbörjad eller avslutad samtidig behandling med warfarin och eslikarbazepinacetat.

Digoxin

En studie på friska individer visade ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1 200 mg en gång dagligen på farmakokinetiken för digoxin, vilket tyder på att eslikarbazepinacetat inte har någon effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Baserat på strukturella likheter mellan eslikarbazepinacetat och tricykliska antidepressiva är en interaktion mellan eslikarbazepinacetat och MAO-hämmare teoretiskt möjlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Man har visat att hos barn till kvinnor med epilepsi som får en antiepileptisk behandling är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % hos den allmänna populationen. Mest frekvent rapporteras gomsplatt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Medicinsk specialistrådgivning avseende den eventuella risken för ett foster, vilken kan orsakas av både anfall och antiepileptisk behandling, bör ges till alla fertila kvinnor som får antiepileptisk behandling, och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida eller kvinnor som är gravida. Hastigt utsättande av behandling med antiepileptiska läkemedel ska undvikas eftersom detta kan leda till anfall som kan ha allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Om möjligt är monoterapi alltid att föredra vid behandling av epilepsi under graviditet eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptiska läkemedel som kombineras.

Utvecklingsneurologiska störningar hos barn till mödrar med epilepsi som använder en antiepileptisk behandling har observerats. Det finns inga tillgängliga data för eslikarbazepinacetat om denna risk.

Fertila kvinnor/födelsekontroll

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepinacetat interagerar negativt med orala preventivmedel. Därför bör ett alternativt, effektivt och säkert preventivmedel användas under behandling och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter avslutad behandling. Fertila kvinnor ska få råd avseende användning av andra effektiva preventivmedel. Minst ett effektivt preventivmedel (såsom en spiral) eller två komplementerade preventivmedel inklusive en barriärmetod ska användas. Individuella omständigheter ska utvärderas i varje enskilt fall och patienten ska involveras i diskussionen vid val av preventivmedel.

Risk relaterad till eslikarbazepinacetat

Det finns begränsad mängd data från användningen av eslikarbazepinacetat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Fertilitet avsnitt 5.3). Risken för människor (inklusive större medfödda missbildningar, utvecklingsneurologiska störningar och andra reproduktionstoxikologiska effekter) är okänd.

Eslikarbazepinacetat ska inte användas under graviditet om inte nyttan bedöms överväga risken efter noggrant övervägande av lämpliga behandlingsalternativ.

Om kvinnor som får eslikarbazepinacetat blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av Arupsan noggrant omvärderas. Minsta effektiva doser ska ges och monoterapi, när det är möjligt, är att föredra åtminstone under de första tre månaderna av graviditeten. Patienterna ska rådask om risken för ökade missbildningar och ges möjlighet för fosterscreening.

Övervakning och prevention

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till forsterskada. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, kan specifik fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

Det nyfödda barnet

Blödningsrubbingar hos det nyfödda barnet orsakade av antiepileptika har rapporterats. Som en försiktighetsåtgärd ska vitamin K1 ges i förebyggande syfte under de allra sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

Amning

Det är okänt om eslikarbazepinacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att eslikarbazepin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, bör amningen avbrytas vid behandling med eslikarbazepinacetat.

Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av eslikarbazepinacetat på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet efter behandling med eslikarbazepinacetat (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Arupsan har liten till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva yrsel, sömnhet eller synrubbingar, speciellt vid början av behandlingen. Därför bör patienter upplysas om att deras fysiska och/eller mentala förmåga som behövs för att använda maskiner eller framföra fordon kan bli försämrade, och att de inte bör utföra sådana aktiviteter till dess att det har blivit fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (tilläggsterapi och monoterapi) behandlades 2 434 patienter med partiella anfall med eslikarbazepinacetat (1 983 vuxna patienter och 451 pediatrika patienter). Av dessa patienter upplevde 51 % biverkningar.

Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga i intensitet och uppträdde framför allt under de första veckorna av behandlingen med eslikarbazepinacetat.

Riskerna som har identifierats med Arupsan är huvudsakligen klassrelaterade, dosberoende biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i placebokontrollerade studier på tilläggsterapi med vuxna epilepsipatienter och i en aktivt kontrollerad studie på monoterapi, där eslikarbazepinacetat jämfördes med karbamazepin med kontrollerad frisättning, var yrsel, sömnhet, huvudvärk och illamående. De flesta biverkningarna rapporterades i < 3 % av individerna i någon behandlingsgrupp.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Arupsan.

Lista över biverkningar

Biverkningar förknippade med eslikarbazepinacetat från kliniska studier och efter marknadsföring anges i tabellen nedan.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningar: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar förknippade med Arupsan från kliniska studier och efter marknadsföring

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Överkänslighet	
Endokrina systemet			Hypotyroidism	
Metabolism och nutrition		Hyponatremi, minskad aptit	Elektrolyt-obalans, dehydrering, hypokloremi	Symtom liknande inadekvat ADH-sekretion med tecken och symtom på letargi, illamående, yrsel, minskning av osmolalitet i serum (blod), kräkningar, huvudvärk, förvirrings-tillstånd eller andra neurologiska tecken och symtom
Psykiska störningar		Sömnsvårigheter	Psykiska störningar, apati, depression, nervositet, agitation, irritabilitet, uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsbesvär, förvirrings-tillstånd, humör-svängningar, gråt, psykomotorisk retardation, ångest	

Centrala och perifer nervsystemet	Yrsel, somnolens	Huvudvärk, uppmärksamhetsstörningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar	Koordinations-svårigheter, försämrat minne, amnesi, hypersomni, sedering, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellärt syndrom, krampanfall, perifer neuropati, nystagmus, talsvårigheter, dysartri, brännande känsla, parestesi, migrän	
Ögon		Diplopi, dimsyn	Försämrad syn, oscillopsi, binokulär störning av ögonrörelserna, okulär hyperemi	
Öron och balansorgan		Yrsel	Hypoacusis, tinnitus	
Hjärtat			Palpitationer, bradykardi	
Blodkärl			Hypertoni (inklusive hypertensiv kris), hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar, perifer kyla	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Näsblöding, bröstsmärta	

Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, diarré	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, buksmärta, muntorrhet, bukbesvär, spänningar i buken, tandköttssinflammation, melena, tandvärk	Pankreatit
Lever och gallvägar			Lever-rubbningar	
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Alopeci, torr hud, hyperhidros, erytem, hudbesvär, klåda, allergisk dermatit	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi, störningar i skelettmetabolismen, muskelsvaghet, smärta i extremiteterna	
Njurar och urinvägar			Urinvägsinfektion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, gång-rubbningar, asteni	Sjukdomskänsla, kyla, perifert ödem	

Undersökningar			Sänkt blodtryck, viktninskning, ökat blodtryck, sänkt blodnatrium, sänkt blodklorid, höjt osteokalcin, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, ökade leverenzymmer	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Läkemedelsförgiftning, fall, brännskada	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sjukdomar i ögon och nervsystem

Hos patienter som samtidigt behandlats med karbamazepin och eslikarbazepinacetat i placebokontrollerade studier observerades följande biverkningar: diplopi (11,4 % av individerna vid samtidig behandling med karbamazepin, 2,4 % av individerna utan samtidig behandling med karbamazepin), koordinationssvårigheter (6,7 % med samtidig behandling med karbamazepin, 2,7 % utan samtidig behandling med karbamazepin) och yrsel (30,0 % med samtidig behandling med karbamazepin, 11,5 % utan samtidig behandling med karbamazepin), se avsnitt 4.5.

PR-intervall

Användning av eslikarbazepinacetat är förknippat med ökat PR-intervall. Biverkningar förknippade med förlängt PR-intervall (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

Klassrelaterade biverkningar

Sällsynta biverkningar som benmärgsdepression, anafylaktiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller allvarliga hjärtarytmier uppträdde inte under de placebokontrollerade studierna i epilepsiprogrammet med eslikarbazepinacetat. De har emellertid rapporterats med oxkarbamazepin. Deras förekomst efter behandling med eslikarbazepinacetat kan därför inte uteslutas.

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter med långtidsbehandling med de strukturellt relaterade epilepsiläkemedlen karbamazepin och oxkarbazepin. Mekanismen för hur skelettmetabolismen påverkas har inte identifierats.

Pediatrisk population

I placebokontrollerade studier med patienter mellan 2 och 18 år med partiella anfall (238 patienter behandlade med eslikarbazepinacetat och 189 med placebo) upplevde 35,7 % av patienterna behandlade med eslikarbazepinacetat och 19 % av patienterna behandlade med placebo biverkningar. De vanligaste biverkningarna i gruppen som behandlades med eslikarbazepinacetat var diplopi (5,0 %), somnolens (8,0 %) och kräkningar (4,6 %).

Biverkningsprofilen för eslikarbazepinacetat är i allmänhet lika för alla åldersgruppen. I åldersgruppen från 6 till 11 år var de vanligaste biverkningarna som observerades hos fler än två patienter behandlade med eslikarbazepinacetat diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), yrsel (6,3 %) och krampanfall (6,3 %) och illamående (3,2 %); i åldersgruppen från 12 till 18 år somnolens (7,4 %), kräkningar (4,2 %), diplopi (3,2 %) och trötthet (3,2 %). Säkerheten för Arupsan hos barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts.

Säkerhetsprofilen för eslikarbazepinacetat var i allmänhet densamma hos vuxna och pediatrika patienter med undantag för agitation (vanlig, 1,3 %) och buksmärtor (vanlig, 2,1 %), vilka var vanligare hos barn än hos vuxna. Yrsel, somnolens, svindel, asteni, gångrubbningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar, dimsyn, diarré, utslag och hyponatremi var mindre vanliga hos barn än hos vuxna. Allergisk dermatit (mindre vanligt, 0,8 %) rapporterades bara hos den pediatrika populationen.

Långtidssäkerhetsdata för den pediatrika populationen från en öppen förlängning av fas III-studien överensstämde med produktens kända säkerhetsprofil utan några nya relevanta fynd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom som har observerats efter överdosering av eslikarbazepinacetat är huvudsakligen associerade med centralnervösa symtom (t.ex. anfall av alla typer, status epilepticus) och hjärtsjukdomar (t.ex. hjärtarytmi). Det finns ingen känd antidot. Symtomatisk och stödjande behandling ska vid behov ges. Eslikarbazepinacetatmetaboliter kan vid behov renas effektivt via hemodialys (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF04

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för eslikarbazepinacetat är inte känd. Elektrofysiologiska studier *in vitro* tyder emellertid på att både eslikarbazepinacetat och dess metaboliter stabiliserar de inaktiverade spänningskänsliga natriumkanalerna, och förhindrar dem att återgå till det aktiverade stadiet vilket i sin tur förebygger repetitiv neuronaktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Eslikarbazepinacetat och dess aktiva metaboliter förhindrade utvecklingen av anfall i prekliniska modeller prediktiva för antikonvulsiva effekter hos människa. Hos människa utövas den farmakologiska aktiviteten hos eslikarbazepinacetat framför allt genom den aktiva metaboliten

eslikarbazepin.

Klinisk effekt

Vuxna

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi har visats i fyra fas III dubbelblinda placebokontrollerade studier med 1 703 randomiserade vuxna patienter med partiell epilepsi som inte svarade på behandling med en till tre samtidiga antiepiletika. Oxkarbazepin och felbamat var inte tillåtna som samtidiga läkemedel i dessa studier. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 400 mg (endast i studierna -301 och -302), 800 mg och 1 200 mg en gång dagligen. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen och 1200 mg en gång dagligen var signifikant mer effektiva än placebo avseende minskning av anfallsfrekvens över en 12-veckors underhållsperiod. Procentandelen individer med ≥ 50 % (1 581 analyserade) minskning av anfallsfrekvensen var i fas III-studierna 19,3 % för placebo, 20,8 % för eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % för eslikarbazepinacetat 800 mg och 35,3 % för eslikarbazepinacetat 1 200 mg givet dagligen.

Effekten av eslikarbazepinacetat som monoterapi har visats i en dubbelblind aktivt kontrollerad studie (med karbamazepin med kontrollerad frisättning) på 815 randomiserade vuxna patienter med nyligen diagnostiserade partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 800 mg, 1 200 mg och 1 600 mg en gång dagligen. Doserna av det aktiva jämförelseläkemedlet, karbamazepin med kontrollerad frisättning, var 200 mg, 400 mg och 600 mg två gånger dagligen. Alla patienter randomiserades till lägsta dosnivå, och patienterna flyttades endast upp till nästa nivå om ett anfall inträffade. Av de 815 randomiserade patienterna behandlades 401 med eslikarbazepinacetat en gång dagligen [271 patienter (67,6 %) stannade på en dos på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) stannade på en dos på 1 200 mg och 60 patienter (15,0 %) behandlades med 1 600 mg]. I den primära effektanalysen, där avhopp räknades som att patienterna ej svarat på behandlingen, klassificerades 71,1 % av patienterna i gruppen som fick eslikarbazepinacetat och 75,6 % i gruppen som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning som fria från anfall under utvärderingsperioden på 26 veckor (genomsnittlig riskdifferens -4,28 %, 95 % konfidensintervall: [10,30; 1,74]. Den observerade behandlingseffekten under utvärderingsperioden på 26 veckor bibehölls under 1 års behandling då 64,7 % av patienterna som fick eslikarbazepinacetat och 70,3 % av patienterna som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning klassificerades som fria från anfall (genomsnittlig riskdifferens -5,46 %, 95 % konfidensintervall: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (risk för anfall) baserat på analys av tid till händelse (Kaplan-Meier analys och Cox regression), var Kaplan-Meier uppskattningarna av risken för anfall i slutet av utvärderingsperioden 0,06 med karbamazepin och 0,12 med eslikarbazepinacetat, och i slutet av år 1 med en ytterligare ökad risk till 0,11 med karbamazepin och 0,19 med eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Vid 1 år var sannolikheten att patienter hoppade av, på grund av antingen biverkningar eller bristande effektivitet, 0,26 för eslikarbazepinacetat och 0,21 för karbamazepin med kontrollerad frisättning.

Effekten av eslikarbazepinacetat vid konvertering till monoterapi utvärderades i 2 dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier på 365 vuxna patienter med partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 1 200 mg och 1 600 mg en gång dagligen. Frekvensen för anfallsfrihet under hela monoterapiperioden på 10 veckor var 7,6 % (1 600 mg) och 8,3 % (1 200 mg) i den ena studien och 10,0 % (1 600 mg) respektive 7,4 % (1 200 mg) i den andra studien.

Äldre

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi vid partiella anfall hos äldre patienter utvärderades i en 26 veckor lång icke-kontrollerad studie med 72 äldre (≥ 65 år). Data visar att incidensen av biverkningar hos denna population (65,3 %) liknar den hos den allmänna

populationen som deltog i de dubbelblinda epilepsistudierna (66,8 %). De vanligaste enskilda biverkningarna var yrsel (12,5 % av patienterna), somnolens (9,7 %), trötthet, krampanfall och hyponatremi (8,3 % vardera), nasofaryngit (6,9 %) och övre luftvägsinfektion (5,6 %). Totalt 50 av de 72 patienterna som påbörjade studien fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor, vilket motsvarar 69,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 för information om användning till äldre). Det finns endast begränsade data på monoterapi på äldre patienter. Endast några få patienter (N=27) över 65 år behandlades med eslikarbazepinacetat i monoterapistudien.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi för partiella anfall hos barn utvärderades i en fas II-studie på barn från 6 till 16 år (N=123) och i en fas III-studie på barn från 2 till 18 år (N=304). Båda studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med en 8-veckors (studie 208) respektive en 12-veckors underhållsperiod (studie 305). Studie 208 omfattade ytterligare 2 efterföljande öppna långtidsförlängningar (1 år i del II och 2 år i del III) och studie 305 omfattade 4 efterföljande öppna långtids förlängningar (1 år i delarna II, III och IV och 2 år i del V).

Eslikarbazepinacetat testades vid doser på 20 och 30 mg/kg/dag, upp till maximalt 1 200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 och 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunde justeras baserat på tolerans och behandlingssvar.

I den dubbelblinda perioden av fas II-studien var utvärderingen av effekt ett sekundärt mål. Minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens från baseline till underhållsperiod var signifikant ($p < 0,001$) högre med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) jämfört med placebo (-13,8 %). Fyrtiotvå patienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen svarade (≥ 50 % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en signifikant skillnad ($p=0,009$).

I den dubbelblinda perioden av fas III-studien var minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens med eslikarbazepinacetat (-18,1 % mot baseline) avvikande jämfört med placebo (-8,6 % mot baseline), men inte statistiskt signifikant ($p=0,2490$). Fyrtioen patienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen svarade (≥ 50 % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en icke-signifikant skillnad ($p=0,9017$). *Post-hoc* undergruppsanalyser för fas III-studien utfördes per åldersstrata och över 6 år samt per dos. Hos barn över 6 år svarade 36 patienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 29 patienter (30,2 %) i placebogruppen ($p=0,4759$) och minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens var högre i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med placebo (-24,4 % mot -10,5 %); skillnaden på 13,9 % var dock inte statistiskt signifikant ($p=0,1040$). Totalt 39 % av patienterna i studie 305 titrerades upp till den maximala möjliga dosen (30 mg/kg/dag). Bland dessa, när patienter som var 6 år och yngre exkluderades, svarade 14 (48,3 %) och 11 (30,6 %) av patienterna i eslikarbazepinacetat-respektive placebogruppen ($p=0,1514$). Även om robustheten för dessa *post-hoc* subgruppsanalyser är begränsad tyder data på en ålders- och dosberoende ökning av effektstorlek.

I den efterföljande öppna 1-årsförlängningen (del II) av fas III-studien (ITT-setet N=225) var den totala svarsfrekvensen 46,7 % (ökade stadigt från 44,9 % (vecka 1-4) till 57,5 % (vecka > 40)). Total Medianvärdet för total standardiserad anfallsfrekvens var 6,1 (minskade från 7,0 (vecka 1-4) till 4,0 (vecka > 40) vilket resulterade i en relativ förändring av medianvärdet jämfört med baseline-perioden på -46,7 %). Den relativa förändringen av medianvärdet var större i den föregående placebogruppen (-51,4 %) än den föregående ESL-gruppen (-40,4 %). Andelen patienter med förvärrande (ökning på ≥ 25 %) jämfört med baseline-perioden var 14,2 %.

I de 3 efterföljande öppna förlängningarna (ITT-setet N=148) var den totala svarsfrekvensen 26,6 % jämfört med baseline för del III-V (dvs. de sista 4 veckorna av del II). Medianvärdet för total standardiserad anfallsfrekvens var 2,4 (vilket resulterade i en relativ förändring av

medianvärdet jämfört med baseline för del III–V med -22,9 %). Den totala minskningen av medianvärdet i del I var större hos patienter som behandlats med ESL (-25,8 %) än hos patienter som behandlats med placebo (-16,4 %). Den totala andelen patienter med förvärrande (ökning på ≥ 25 %) jämfört med baseline för del III–V var 25,7 %.

Av de 183 patienterna som slutförde del I och II av studien deltog 152 patienter i del III. Av dessa hade 65 patienter fått ESL och 87 patienter hade fått placebo under den dubbelblinda delen av studien. 14 patienter (9,2 %) slutförde öppen behandling med ESL under del V. Den vanligaste orsaken till utsättande i någon del av studien var sponsorns begäran (30 patienter i del III [19,7 % av patienterna som deltog i del III], 9 i del IV [9,6 % av patienterna som deltog i del IV] och 43 i del V [64,2 % av patienterna som deltog i del V]).

Med hänsyn taget till begränsningarna vid öppna okontrollerade data bibehölls det totala långtidssvaret för eslikarbazepinacetat i studiens öppna delar.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Arupsan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av epilepsi med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. Eslikarbazepin $C_{\max}$ uppnås 2 till 3 timmar efter dosering ($t_{\max}$). Biotillgängligheten kan förväntas vara hög eftersom halten metaboliter återfunna i urinen motsvarade mer än 90 % av en dos eslikarbazepinacetat.

Distribution

Bindningen av eslikarbazepinacetat till plasmaproteiner är relativt låg (<40 %) och oberoende av koncentrationen. *In vitro* studier har visat att plasmaproteinbindning inte nämnvärt påverkades av närvaron av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid. Bindningen av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid var inte signifikant påverkad av närvaron av eslikarbazepin.

Metabolism

Eslikarbazepinacetat biotransformeras snabbt och fullständigt genom hydrolytisk första passage metabolism till dess främsta aktiva metabolit eslikarbazepin. Steady-state plasmakoncentrationerna uppnås efter 4 till 5 dagar vid dosering en gång dagligen, motsvarande en effektiv halveringstid i storleksordningen 20-24 timmar. I studier på friska individer och epilepsipatienter var den apparenta halveringstiden för eslikarbazepin 10-20 timmar respektive 13-20 timmar. Mindre förekommande metaboliter i plasma är R-likarbazepin och oxkarbazepin, vilka visade sig vara aktiva, och glukuronsyrekonjugaten av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin och oxkarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påverkar inte sin egen metabolism eller clearance.

Eslikarbazepin är en svag inducerare av CYP3A4 och har hämmande egenskaper med avseende på CYP2C19 (som anges i avsnitt 4.5).

I studier med eslikarbazepin på fräska humana hepatocyter observerades en lätt induktion av UGT1A1-medierad glukuronidering.

Eliminering

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från systemcirkulationen primärt via renal utsöndring, i oförändrade och glukuroniderade konjugatformer. Totalt svarar eslikarbazepin och dess glukuronid för mer än 90 % av totala metaboliter utsöndrade i urinen, ungefär två tredjedelar i oförändrad form och en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat är linjär och dosproportionell i området 400-1 200 mg både hos friska individer och patienter.

Äldre (över 65 års ålder)

Den farmakokinetiska profilen hos eslikarbazepinacetat är opåverkad hos äldre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från den systemiska cirkulationen primärt via renal utsöndring. En studie på vuxna patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion visade att clearance beror på njurfunktionen. Vid behandling med Arupsan rekommenderas dosjustering hos patienter, vuxna och barn över 6 år med kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Hos barn mellan 2 och 6 år rekommenderas inte användning av eslikarbazepinacetat. Vid denna ålder har den inneboende elimineringsprocessens funktion ännu inte mognat.

Hemodialys avlägsnar eslikarbazepinacetatmetaboliter från plasma.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken och metabolismen för eslikarbazepinacetat undersöktes efter multipla orala doser hos friska individer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken hos eslikarbazepinacetat har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Kön

Studier på friska individer och patienter visade att farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat inte påverkades av kön.

Pediatrisk population

I likhet med hos vuxna omvandlas eslikarbazepinacetat i hög utsträckning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. C_{max} för eslikarbazepin uppnås 2-3 timmar efter dosering (t_{max}). Kroppsvikt visade sig ha en effekt på distributionsvolym och clearance. Dessutom kunde inte en roll för ålder oberoende av vikt avseende clearance av eslikarbazepinacetat uteslutas, framför allt gör den yngsta åldersgruppen (2-6 år).

Barn i åldern 6 år och yngre

Populationsfarmakokinetik indikerar att det hos undergruppen barn från 2 till 6 år krävs doser på 27,5 mg/kg/dag och 40 mg/kg/dag för att nå exponeringar som motsvarar de terapeutiska doserna på 20 och 30 mg/kg/dag och barn över 6 års ålder.

Barn över 6 år

Populationsfarmakokinetik indikerar också att jämförbar exponering av eslikarbazepin observeras mellan 20 och 30 mg/kg/dag hos barn över 6 år och vuxna med 800 respektive 1 200 mg eslikarbazepinacetat en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar observerade i djurstudier uppträdde vid exponeringsnivåer som uppskattas lägre än kliniska exponeringsnivåer för eslikarbazepin (den huvudsakliga och farmakologiskt aktiva metaboliten av eslikarbazepinacetat). Säkerhetsmarginaler baserade på jämförande exponering har därför inte fastställts.

Bevis på nefrotoxicitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor men sågs inte i studier på möss eller hundar vilket överensstämmer med förvärrad spontan kronisk progressiv nefropati i dessa djurslag.

Centrilobulär leverhypertrofi sågs i toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss och råttor och en ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på möss; dessa fynd överensstämmer med en induktion av levermikrosomenzymer, en effekt som inte har observerats hos patienter som erhållit eslikarbazepinacetat.

Studier på unga djur

I studier med upprepad dosering på unga hundar var toxicitetsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna djur. I 10-månadersstudien observerades minskad bentäthet, minskad benyta och/eller bentäthet i ländkotor och/eller lårben i högdos hondjur vid exponeringsnivåer som var lägre än de kliniska exponeringsnivåerna av eslikarbazepinacetat till barn.

Gentoxicitetsstudier med eslikarbazepinacetat tyder inte på några speciella risker för människa.

Nedsatt fertilitet observerades hos honråttor. I musfertilitetsstudien sågs en minskning av implantationer och levande foster vilket också kan tyda på effekter på kvinnlig fertilitet. Antalet gulkroppar utvärderades dock inte. Eslikarbazepinacetat var inte teratogent i råttor eller kanin men inducerade skelettanomaliteter i mus. Fördröjd benbildning, minskad fostervikt, en ökning av mindre skelett- och invärtes defekter observerades vid doser som var toxiska för modern i embryotoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner. En fördröjning i sexuell utveckling hos F1-generationen observerades i peri-/post-natala studier på möss och råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Povidon (E1201)

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kiseldioxid kolloidal, vattenfri (E551)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Arupsan 200 mg tabletter

oPA/ALU/PVC/aluminiumblister placerade i kartonger, innehållande 20, 30 eller 60 tabletter.

HDPE-burkar med barnskyddande förslutning av polypropen, placerade i kartonger, innehållande 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Arupsan 800 mg tabletter

oPA/ALU/PVC/aluminiumblister placerade i kartonger, innehållande 20, 30 eller 60 tabletter.

HDPE-burkar med barnskyddande förslutning av polypropen, placerade i kartonger, innehållande 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 59589
800 mg: 59590

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-01-19/2025-12-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-03