

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, längliche Tabletten mit einer Länge von 11 mm. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 200' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zebinix ist indiziert als:

- Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zebinix kann als Monotherapie oder begleitend zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Manche Patienten unter Monotherapie können von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1.600 mg bei älteren Patienten liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:

- $Cl_{Kr} > 60$ ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- $Cl_{Kr} 30-60$ ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (bzw. 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich oder 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Abhängig von der

individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.

- $Cl_{Kr} < 30$ ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 6 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosierung sollte je nach individuellem Ansprechen im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei Patienten, welche die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Speisen wie Apfelmus vermischt und oral gegeben werden.

Umstellung auf eine andere Darreichungsform

Aufgrund der für die Tabletten- und Suspensionsformulierungen vorliegenden vergleichenden Bioverfügbarkeitsdaten können Patienten von einer Darreichungsform auf die andere umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Eslicarbazepinacetat nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Eslicarbazepinacetat wurde in Zusammenhang gebracht mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem, wie Schwindel und Schläfrigkeit, die das Auftreten von Unfallverletzungen erhöhen können.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Hautreaktionen

Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,2 % aller Personen auf, die in klinischen Studien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Für Patienten, die Zebinix einnehmen, wurden Fälle mit Angioödem und Urtikaria berichtet. Ein Angioödem kann im Kontext von Hypersensitivität/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit einem laryngealen Ödem tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat sofort abgesetzt werden und es ist eine alternative Behandlung einzuleiten. Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden. Patienten sind zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufzuklären und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Zebinix sofort abzusetzen und es muss (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, bei denen diese Reaktionen aufgetreten sind, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Zebinix eingeleitet werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern

Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser Hautausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen ethnischen Populationen große Schwankungen: Die Prävalenz beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5 % und in japanischen Populationen etwa 10 %.

Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0 % in der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Fehlen das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % verringern kann.

Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein Screening auf HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auszusprechen.

Wenn bei Patienten europäischer oder japanischer Abstammung bekannt ist, dass sie für das HLA-A*3101-Allel positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei 1,5 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

PR Intervall

Verlängerung des PR Intervalls wurde in klinischen Studien mit Eslicarbazepinacetat beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit medizinischen Auffälligkeiten (z.B. niedriger Thyroxinspiegel, abnorme Erregungsleitung im Herzen) oder wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis auf Basis der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden. Bei Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min wird die Anwendung aufgrund unzureichender Daten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion klinische Daten nur begrenzt und für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion weder pharmakokinetische noch klinische Daten zur Verfügung stehen, sollte Eslicarbazepinacetat bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt und hauptsächlich durch Glukuronidierung abgebaut. *In vitro* ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glukoronyltransferasen. *In vivo* wirkte Eslicarbazepin auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Metabolisierung durch CYP3A4 (z.B. Simvastatin) eliminiert werden, als

Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Eslicarbazepinacetat angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt *in vivo* möglicherweise als Induktor auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Konjugation durch UDP-Glukoronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Zebinix oder bei einer Veränderung der Dosis kann es 2 bis 3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss berücksichtigt werden, wenn Zebinix kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Zebinix angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 (z.B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der Glucuronidierung. Bei der Exposition gegenüber Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Eslicarbazepinacetat bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Die Gefahr eines vermehrten Auftretens weiterer, auf die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat zurückzuführender spezifischer Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Phenytoin

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33 %, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat dosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Glucuronidierung ist der wichtigste metabolische Weg für Eslicarbazepin und Lamotrigin, eine Wechselwirkung ist daher zu erwarten. Eine Studie mit gesunden Probanden mit Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich zeigte eine geringe durchschnittliche pharmakokinetische Wechselwirkung (Exposition gegenüber Lamotrigin um 15 % vermindert) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin. Daher sind keine Dosisanpassungen nötig. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Personen aber klinisch relevant sein.

Topiramamat

In einer Studie mit gesunden Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Topiramamat bei der Exposition gegenüber Eslicarbazepin keine signifikante Änderung. Allerdings verringerte sich die Exposition gegenüber Topiramamat um 18 %, vermutlich als Folge einer verminderten Bioverfügbarkeit von Topiramamat. Es sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Valproat und Levetiracetam

Nach einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Phase-III-Studien bei erwachsenen Epileptikern, hatte die gleichzeitige Anwendung von Valproat oder Levetiracetam keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Eslicarbazepin, doch wurde dies nicht in konventionellen Wechselwirkungsstudien überprüft.

Oxcarbazepin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten führen kann.

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von Levonorgestrel und Ethinyloestradiol von 37 % und 42 %, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 ausgelöst wurde. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden ergab sich bei gleichzeitiger Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat im Mittel eine 50 %ige Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eslicarbazepinacetat ist gegebenenfalls eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich.

Rosuvastatin

Es zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von 36 - 39 % in gesunden Probanden, bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich. Der Grund für diese Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporteraktivität von Rosuvastatin verursacht werden bzw. könnte auch im Zusammenhang mit der Induktion des Metabolismus von Rosuvastatin stehen. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Substanzaktivität unklar ist, ist eine Überwachung auf das Therapieansprechen (z.B. Testung der Blutcholesterinwerte) zu empfehlen.

Warfarin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Warfarin, zeigte eine geringe (23 %) aber statistisch signifikante Verringerung der S-Warfarin Exposition. Es gab keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von R-Warfarin oder auf die Gerinnung. Aufgrund interindividueller Variabilität der Wechselwirkungen sollte in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, die Prävalenz von Fehlbildungen zwei bis dreimal höher ist als die

durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Therapie mit Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum.

Bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, wurden neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat wirksam verhüten. Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollte mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z.B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Risiken im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität, Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Menschen (einschließlich schwerer angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen und anderer reproduktionstoxischer Wirkungen) ist nicht bekannt.

Eslicarbazepinacetat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen das Risiko.

Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

Überwachung und Prävention

Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel beitragen, der wiederum fötale Fehlbildungen verursachen kann. Eine Folsäuresubstitution wird daher vor und während der Schwangerschaft empfohlen. Da die Wirksamkeit der Folsäuresubstitution nicht erwiesen ist, kann eine gezielte vorgeburtliche Diagnose auch solchen Frauen empfohlen werden, die mit Folsäure substituiert werden.

Bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen wurden durch Antiepileptika verursachte Blutgerinnungsstörungen beobachtet. Zur Sicherheit sollte als präventive Maßnahme Vitamin K1 während der letzten Wochen der Schwangerschaft an die Schwangere und anschließend an das Neugeborene verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eslicarbazepinacetat / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten einen Übertritt von Eslicarbazepin in die Muttermilch. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat abgebrochen werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Eslicarbazepinacetat auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, beeinträchtigt sein können. Es sollte diesen Patienten empfohlen werden, auf das Bedienen von Maschinen und das Führen eines Fahrzeugs zu verzichten, bis festgestellt ist, dass ihre Fähigkeiten solche Tätigkeiten auszuführen nicht beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien (Begleittherapie und Monotherapie) wurden 2.434 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen mit Eslicarbazepinacetat behandelt (1.983 Erwachsene und 451 Kinder und Jugendliche) und bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich von leichter bis mäßiger Stärke und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat auf.

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in placebo-kontrollierten Begleittherapie-Studien mit erwachsenen Epilepsie-Patienten und in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen zeigten sich bei weniger als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch aufgeführt.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Zebinix während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum (Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst	

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesien, Migräne	
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okuläre Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechselstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Doppelsehen (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), abnorme Koordination (6,7 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 2,7 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin) und Schwindel (30,0 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 11,5 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), siehe Abschnitt 4.5.

PR-Intervall

Die Anwendung von Eslicarbazepinacetat ist mit einer Zunahme im PR-Intervall assoziiert. Mit einer Verlängerung des PR-Intervalls verbundene Nebenwirkungen (z.B. AV Block, Synkope, Bradykardie)

können auftreten.

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es gibt Berichte von verminderter Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen (238 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt) kam es bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und 19 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0 %), Schläfrigkeit (8,0 %) und Erbrechen (4,6 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen über die Altersgruppen hinweg vergleichbar. In der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen waren die häufigsten, bei mehr als zwei der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen Diplopie (9,5 %), Schläfrigkeit (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Konvulsion (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %); in der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Schläfrigkeit (7,4 %), Erbrechen (4,2 %), Diplopie (3,2 %) und Müdigkeit (3,2 %). Die Sicherheit von Zebinix bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen.

Das Sicherheitsprofil von Eslicarbazepinacetat war im Allgemeinen zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen vergleichbar; einzige Ausnahmen waren Agitiertheit (häufig, 1,3 %) und Bauchschmerzen (häufig, 2,1 %), die bei Kindern häufiger waren als bei Erwachsenen. Schwindel, Schläfrigkeit, Drehschwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Hautausschlag und Hyponatriämie waren bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (gelegentlich, 0,8 %) wurde nur bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen, die in offenen Verlängerungen der Phase-III-Studie gewonnen wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels und ergaben keine neuen bedenklichen Erkenntnisse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den nach einer Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat zu beobachtenden Symptomen handelt es sich in erster Linie um Symptome des Zentralnervensystems (z. B. Krampfanfälle aller Art, Status epilepticus) und Störungen der Herzfunktion (z. B. Herzrhythmusstörungen). Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies

notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, ATC-Code: N03AF04

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Allerdings zeigen *in vitro* elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert, deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbindet und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindert.

Pharmakodynamische Wirkung

In nicht klinischen Modellen zur Vorhersage der krampflösenden Wirkung beim Menschen verhinderte Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten die Entstehung von Krämpfen. Beim Menschen beruht die pharmakologische Aktivität von Eslicarbazepinacetat vor allem auf dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Der Anteil der Studienteilnehmer in der Phase III Studien mit einer Verringerung $\geq 50\%$ (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19,3 % für Placebo, 20,8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35,3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, Carbamazepin CR) Studie mit 815 randomisierten erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten partiellen epileptischen Anfällen gezeigt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Dosierungen der aktiven Vergleichssubstanz, Carbamazepin CR, betragen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Patienten erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe und nur bei Auftreten eines epileptischen Anfalls wurde die Dosis auf die nächsthöhere Dosis gesteigert. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt (bei 271 Patienten [67,6 %] blieb die Dosis bei 800 mg, 70 Patienten [17,5 %] erhielten eine Dosis von 1.200 mg und 60 Patienten [15,0 %] wurden mit 1.600 mg behandelt). In der primären Wirksamkeitsanalyse, in der Drop-outs als Non-Responder eingestuft wurden, wurden 71,1 % der Studienteilnehmer in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6 % in der Carbamazepin CR-Gruppe während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28 %, 95%-Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Studienteilnehmer und bei 70,3 % der mit Carbamazepin CR behandelten Studienteilnehmer, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46 %, 95%-Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf

Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betragen die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat mit einem zusätzlichen Risikoanstieg nach einem Jahr auf 0,11 für Carbamazepin und 0,19 für Eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit eines Studienabbruchs der Teilnehmer wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin CR.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Umstellung auf Monotherapie wurde in zwei doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien mit 365 erwachsenen Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Anfallsfreiheitsraten während der gesamten 10-wöchigen Monotherapie dauern betragen 7,6 % (1.600 mg) und 8,3 % (1.200 mg) in der einen Studie bzw. 10,0 % (1.600 mg) und 7,4 % (1.200 mg) in der anderen Studie.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten Einzelnebenwirkungen waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung der Monotherapie bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Nur wenige Studienteilnehmer ($N=27$) über 65 Jahre wurden in der Monotherapiestudie mit Eslicarbazepinacetat behandelt.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren ($N=123$) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ($N=304$) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer Erhaltungstherapie dauern von 8 Wochen (Studie 208) bzw. 12 Wochen (Studie 305). Studie 208 umfasste zwei zusätzliche anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II und 2 Jahre in Teil III) und Studie 305 umfasste vier anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II, III und IV und 2 Jahre in Teil V). Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag geprüft. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosen konnten je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Im Doppelblindzeitraum der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Studienziel. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungsphase war unter Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p<0,001$) höher als unter Placebo (-13,8 %). 42 Patienten (50,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war signifikant ($p=0,009$).

Im Doppelblindzeitraum der Phase-III-Studie unterschied sich die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber Baseline) zwar von der unter Placebo (-8,6 % gegenüber Baseline), doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,2490$). 41 Patienten (30,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 40 Patienten (31,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war nicht

signifikant ($p=0,9017$). *Post hoc* wurden für die Phase-III-Studie Subgruppenanalysen nach Altersstrata und Patienten über 6 Jahren sowie nach der Dosis durchgeführt. Bei den Kindern über 6 Jahren wurden 36 Patienten (35,0 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 29 Patienten (30,2 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,4759$); zudem war die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat höher als unter Placebo (-24,4 % gegenüber -10,5 %); der Unterschied von 13,9 % war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,1040$). Insgesamt 39 % der Patienten in Studie 305 wurden bis zur höchstmöglichen Dosis (30 mg/kg/Tag) auftitriert. Bei diesen wurden, wenn die Patienten im Alter von 6 Jahren und jünger nicht berücksichtigt wurden, 14 (48,3 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe bzw. 11 (30,6 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,1514$). Die Belastbarkeit dieser nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen ist zwar begrenzt; dennoch lassen die Daten auf eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Effektgröße schließen.

In der anschließenden einjährigen offenen Verlängerung (Teil II) der Phase-III-Studie (ITT-Set $N = 225$) betrug die Gesamt-Responderrate 46,7 % (mit einem stetigen Anstieg von 44,9 % [Woche 1-4] auf 57,5 % [Woche > 40]). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit betrug 6,1 (Rückgang von 7,0 [Woche 1-4] auf 4,0 [Woche > 40]), was einer medianen relativen Änderung gegenüber dem Baseline-Zeitraum von -46,7 % entspricht). Die mediane relative Änderung fiel in der Gruppe, die vorher Placebo erhalten hatte, größer aus (-51,4 %) als in der Gruppe, die vorher ESL erhalten hatte (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber dem Baseline-Zeitraum lag bei 14,2 %.

In den anschließenden drei offenen Verlängerungen (ITT-Set $N = 148$) betrug die Gesamt-Responderrate 26,6 % im Vergleich zu Baseline-Teil III–V (das heißt die letzten 4 Wochen von Teil II). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit lag bei 2,4 (was einer medianen relativen Änderung gegenüber Baseline-Teil III–V von -22,9 % entspricht). Der mediane relative Gesamttrückgang in Teil I fiel bei Patienten, die mit ESL behandelt wurden, stärker aus (-25,8 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (-16,4 %). Der Gesamtanteil von Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber Baseline-Teil III–V betrug 25,7 %.

Von den 183 Patienten, die Teil I und II der Studie abgeschlossen hatten, wurden 152 Patienten in Teil III eingeschlossen. Von diesen hatten 65 Patienten während des Doppelblindteils der Studie ESL erhalten und 87 Patienten hatten Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) setzten die offene Behandlung mit ESL bis zum Ende von Teil V fort. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie war die Anforderung des Sponsors (30 Patienten in Teil III [19,7 % der Patienten, die in Teil III aufgenommen worden waren], 9 in Teil IV [9,6 % der Patienten, die in Teil IV aufgenommen worden waren] und 43 in Teil V [64,2 % der Patienten, die in Teil V aufgenommen worden waren]).

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen offener, nicht-kontrollierter Daten blieb das Langzeitansprechen auf Eslicarbazepinacetat in den offenen Teilen der Studie insgesamt bestehen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zebinix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Epilepsie mit partiellen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden wurden, mehr als 90 % der Eslicarbazepinacetatdosis entsprach.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) von Eslicarbazepin ist bei oraler Gabe der zerstoßenen, mit Apfelsmus vermischten und mit Wasser eingenommenen Tablette vergleichbar mit der Einnahme der Tablette als Ganzes.

Verteilung

Die Bindung von Eslicarbazepin an Plasmaproteine ist relativ niedrig (<40 %) und unabhängig von der Konzentration. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Plasmaproteinbindung nicht in relevanter Weise durch die Anwesenheit von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid beeinflusst wurde. Die Bindung von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid wurde nicht signifikant beeinflusst durch die Anwesenheit von Eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. Seltener Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxcarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Eslicarbazepin ist ein schwacher Induktor für CYP3A4 und wirkt inhibierend auf CYP2C19 (wie in Abschnitt 4.5 dargelegt).

In Studien mit Eslicarbazepin in frischen menschlichen Hepatozyten wurde eine leichte Induktion von UGT1A1 vermittelter Glucuronidierung beobachtet.

Elimination

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf in der unveränderten Form und Glucuronidkonjugatform hauptsächlich renal ausgeschieden. Insgesamt machen Eslicarbazepin und sein Glucuronid mehr als 90 % der im Urin ausgeschiedenen Gesamtmetaboliten aus, wobei ungefähr zwei Drittel in der unveränderten Form und ein Drittel als Glucuronidkonjugat vorliegen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat ist linear und proportional zur Dosis in Bereich von 400-1.200 mg bei gesunden Probanden und Patienten.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Das pharmakokinetische Profil von Eslicarbazepinacetat ist unverändert bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich renal ausgeschieden. Eine Studie an erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen.

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Eslicarbazepinacetat nicht empfohlen. In dieser Altersgruppe ist die intrinsische Aktivität des Eliminationsprozesses noch nicht ausgereift.

Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Eslicarbazepinacetat wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung nach mehreren oralen Dosen untersucht. Eine mäßige Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

Studien mit gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht durch das Geschlecht beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat weitestgehend in Eslicarbazepin biotransformiert. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben nach oraler Gabe in der Regel unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Es wurde gezeigt, dass sich das Körpergewicht auf Verteilungsvolumen und Clearance auswirkt. Ferner konnte ein gewichtsunabhängiger Einfluss des Alters auf die Eslicarbazepinacetat-Clearance insbesondere in der jüngsten Altersgruppe (2-6 Jahre) nicht ausgeschlossen werden.

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass in der Subgruppe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren Dosierungen von 27,5 mg/kg/Tag bzw. 40 mg/kg/Tag erforderlich sind, um Expositionen zu erreichen, die bei Kindern über 6 Jahren therapeutischen Dosierungen von 20 bzw. 30 mg/kg/Tag entsprechen.

Kinder über 6 Jahren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass zwischen Kindern über 6 Jahren unter 20 bzw. 30 mg/kg/Tag und Erwachsenen unter 800 bzw. 1.200 mg Eslicarbazepinacetat einmal täglich vergleichbare Eslicarbazepin-Expositionen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierversuchen beobachteten unerwünschten Wirkungen traten bei einer Eslicarbazepinexposition auf, die deutlich niedriger war als die klinische Exposition (Eslicarbazepin ist der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit von Eslicarbazepinacetat). Daher wurden aus den Expositionsdaten der Tiermodelle keine Sicherheitsabstände abgeleitet.

Eine Nierentoxizität wurde in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei der Ratte, nicht aber in Studien an Mäusen oder Hunden beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit einer Steigerung der spontanen chronisch progressiven Nephropathie in dieser Tierart.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leber und in der Karzinogenitätsstudie bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Induktion der mikrosomalen

Leberenzyme, wobei dieser Effekt bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet wurde.

Studien an juvenilen Tieren

In Studien mit wiederholter Verabreichung an juvenilen Hunden war das Toxizitätsprofil dem bei erwachsenen Tieren beobachteten vergleichbar. In der 10-Monats-Studie wurden bei weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe bei Expositionen unterhalb der klinischen Eslicarbazepin-Expositionen bei Kindern Abnahmen des Knochenmineralgehalts, der Knochenfläche und/oder der Knochenmineraldichte in den Lendenwirbelkörpern und/oder im Femur beobachtet.

Genotoxizitätsstudien mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei weiblichen Ratten beobachtet; in der Fertilitätsstudie bei Mäusen beobachtete Abnahmen der Zahl der Implantationen und lebenden Embryonen können auch auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hinweisen, die Gelbkörperzahl wurde allerdings nicht ausgewertet. Eslicarbazepinacetat war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen, induzierte jedoch bei der Maus Skelettanomalien. Ossifikationsverzögerungen, verminderte Fetengewichte, vermehrt auftretende minderschwere Skelett- und viszerale Anomalien wurden bei maternaltoxischen Dosierungen in Embryotoxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beobachtet. Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in Peri-/Postnatalstudien an Mäusen und Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 29/32
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20 oder 60 Tabletten verpackt.
HDPE Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen in Faltschachteln mit 60 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/021-023

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21 April 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 400 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 400' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zebinix ist indiziert als:

- Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zebinix kann als Monotherapie oder begleitend zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Manche Patienten unter Monotherapie können von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1.600 mg bei älteren Patienten liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:

- $Cl_{Kr} > 60$ ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- $Cl_{Kr} 30-60$ ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (bzw. 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich oder 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen,

anschließend einmal täglich 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.

- $Cl_{Kr} < 30$ ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 6 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosierung sollte je nach individuellem Ansprechen im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei Patienten, welche die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Speisen wie Apfelmus vermischt und oral gegeben werden.

Umstellung auf eine andere Darreichungsform

Aufgrund der für die Tabletten- und Suspensionsformulierungen vorliegenden vergleichenden Bioverfügbarkeitsdaten können Patienten von einer Darreichungsform auf die andere umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Eslicarbazepinacetat nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für

Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Eslicarbazepinacetat wurde in Zusammenhang gebracht mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem, wie Schwindel und Schläfrigkeit, die das Auftreten von Unfallverletzungen erhöhen können.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Hautreaktionen

Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,2 % aller Personen auf, die in klinischen Studien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Für Patienten, die Zebinix einnehmen, wurden Fälle mit Angioödem und Urtikaria berichtet. Ein Angioödem kann im Kontext von Hypersensitivität/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit einem laryngealen Ödem tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat sofort abgesetzt werden und es ist eine alternative Behandlung einzuleiten. Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden. Patienten sind zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufzuklären und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Zebinix sofort abzusetzen und es muss (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, bei denen diese Reaktionen aufgetreten sind, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Zebinix eingeleitet werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern

Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser Hautausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen ethnischen Populationen große Schwankungen: Die Prävalenz beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5 % und in japanischen Populationen etwa 10 %.

Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0 % in der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Fehlen das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % verringern kann.

Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein Screening auf HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auszusprechen.

Wenn bei Patienten europäischer oder japanischer Abstammung bekannt ist, dass sie für das HLA-A*3101-Allel positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei 1,5 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

PR Intervall

Verlängerung des PR Intervalls wurde in klinischen Studien mit Eslicarbazepinacetat beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit medizinischen Auffälligkeiten (z.B. niedriger Thyroxinspiegel, abnorme Erregungsleitung im Herzen) oder wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis auf Basis der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden. Bei Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min wird die Anwendung aufgrund unzureichender Daten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion klinische Daten nur begrenzt und für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion weder pharmakokinetische noch klinische Daten zur Verfügung stehen, sollte Eslicarbazepinacetat bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt und hauptsächlich durch Glukuronidierung abgebaut. *In vitro* ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glukoronyltransferasen. *In vivo* wirkte Eslicarbazepin auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Metabolisierung durch CYP3A4 (z.B. Simvastatin) eliminiert werden, als

Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Eslicarbazepinacetat angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt *in vivo* möglicherweise als Induktor auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Konjugation durch UDP-Glukoronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Zebinix oder bei einer Veränderung der Dosis kann es 2 bis 3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss berücksichtigt werden, wenn Zebinix kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Zebinix angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 (z.B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der Glucuronidierung. Bei der Exposition gegenüber Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Eslicarbazepinacetat bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Die Gefahr eines vermehrten Auftretens weiterer, auf die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat zurückzuführender spezifischer Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Phenytoin

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33 %, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat dosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Glucuronidierung ist der wichtigste metabolische Weg für Eslicarbazepin und Lamotrigin, eine Wechselwirkung ist daher zu erwarten. Eine Studie mit gesunden Probanden mit Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich zeigte eine geringe durchschnittliche pharmakokinetische Wechselwirkung (Exposition gegenüber Lamotrigin um 15 % vermindert) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin. Daher sind keine Dosisanpassungen nötig. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Personen aber klinisch relevant sein.

Topiramamat

In einer Studie mit gesunden Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Topiramamat bei der Exposition gegenüber Eslicarbazepin keine signifikante Änderung. Allerdings verringerte sich die Exposition gegenüber Topiramamat um 18 %, vermutlich als Folge einer verminderten Bioverfügbarkeit von Topiramamat. Es sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Valproat und Levetiracetam

Nach einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Phase-III-Studien bei erwachsenen Epileptikern, hatte die gleichzeitige Anwendung von Valproat oder Levetiracetam keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Eslicarbazepin, doch wurde dies nicht in konventionellen Wechselwirkungsstudien überprüft.

Oxcarbazepin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten führen kann.

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von Levonorgestrel und Ethinyloestradiol von 37 % und 42 %, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 ausgelöst wurde. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden ergab sich bei gleichzeitiger Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat im Mittel eine 50 %ige Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eslicarbazepinacetat ist gegebenenfalls eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich.

Rosuvastatin

Es zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von 36 - 39 % in gesunden Probanden, bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich. Der Grund für diese Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporteraktivität von Rosuvastatin verursacht werden bzw. könnte auch im Zusammenhang mit der Induktion des Metabolismus von Rosuvastatin stehen. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Substanzaktivität unklar ist, ist eine Überwachung auf das Therapieansprechen (z.B. Testung der Blutcholesterinwerte) zu empfehlen.

Warfarin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Warfarin, zeigte eine geringe (23 %) aber statistisch signifikante Verringerung der S-Warfarin Exposition. Es gab keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von R-Warfarin oder auf die Gerinnung. Aufgrund interindividueller Variabilität der Wechselwirkungen sollte in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, die Prävalenz von Fehlbildungen zwei bis dreimal höher ist als die

durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Therapie mit Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum..

Bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, wurden neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat wirksam verhüten. Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollte mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z.B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Risiken im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität, Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Menschen (einschließlich schwerer angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen und anderer reproduktionstoxischer Wirkungen) ist nicht bekannt.

Eslicarbazepinacetat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen das Risiko.

Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

Überwachung und Prävention

Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel beitragen, der wiederum fötale Fehlbildungen verursachen kann. Eine Folsäuresubstitution wird daher vor und während der Schwangerschaft empfohlen. Da die Wirksamkeit der Folsäuresubstitution nicht erwiesen ist, kann eine gezielte vorgeburtliche Diagnose auch solchen Frauen empfohlen werden, die mit Folsäure substituiert werden.

Bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen wurden durch Antiepileptika verursachte Blutgerinnungsstörungen beobachtet. Zur Sicherheit sollte als präventive Maßnahme Vitamin K1 während der letzten Wochen der Schwangerschaft an die Schwangere und anschließend an das Neugeborene verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eslicarbazepinacetat / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten einen Übertritt von Eslicarbazepin in die Muttermilch. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat abgebrochen werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Eslicarbazepinacetat auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, beeinträchtigt sein können. Es sollte diesen Patienten empfohlen werden, auf das Bedienen von Maschinen und das Führen eines Fahrzeugs zu verzichten, bis festgestellt ist, dass ihre Fähigkeiten solche Tätigkeiten auszuführen nicht beeinflusst werden.

4.8

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien (Begleittherapie und Monotherapie) wurden 2.434 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen mit Eslicarbazepinacetat behandelt (1.983 Erwachsene und 451 Kinder und Jugendliche) und bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich von leichter bis mäßiger Stärke und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat auf.

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in placebo-kontrollierten Begleittherapie-Studien mit erwachsenen Epilepsie-Patienten und in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen zeigten sich bei weniger als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch aufgeführt.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Zebinix während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum (Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst	

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesien, Migräne	
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okulare Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechsellstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Doppeltsehen (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), abnorme Koordination (6,7 % unter gleichzeitiger Behandlung mit

Carbamazepin; 2,7 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin) und Schwindel (30,0 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 11,5 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), siehe Abschnitt 4.5.

PR-Intervall

Die Anwendung von Eslicarbazepinacetat ist mit einer Zunahme im PR-Intervall assoziiert. Mit einer Verlängerung des PR-Intervalls verbundene Nebenwirkungen (z.B. AV Block, Synkope, Bradykardie) können auftreten.

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es gibt Berichte von verminderter Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen (238 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt) kam es bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und 19 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0 %), Schläfrigkeit (8,0 %) und Erbrechen (4,6 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen über die Altersgruppen hinweg vergleichbar. In der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen waren die häufigsten, bei mehr als zwei der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen Diplopie (9,5 %), Schläfrigkeit (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Konvulsion (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %); in der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Schläfrigkeit (7,4 %), Erbrechen (4,2 %), Diplopie (3,2 %) und Müdigkeit (3,2 %). Die Sicherheit von Zebinix bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen.

Das Sicherheitsprofil von Eslicarbazepinacetat war im Allgemeinen zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen vergleichbar; einzige Ausnahmen waren Agitiertheit (häufig, 1,3 %) und Bauchschmerzen (häufig, 2,1 %), die bei Kindern häufiger waren als bei Erwachsenen. Schwindel, Schläfrigkeit, Drehschwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Hautausschlag und Hyponatriämie waren bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (gelegentlich, 0,8 %) wurde nur bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen, die in offenen Verlängerungen der Phase-III-Studie gewonnen wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels und ergaben keine neuen bedenklichen Erkenntnisse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den nach einer Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat zu beobachtenden Symptomen handelt es sich in erster Linie um Symptome des Zentralnervensystems (z. B. Krampfanfälle aller Art, Status epilepticus) und Störungen der Herzfunktion (z. B. Herzrhythmusstörungen). Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, ATC-Code: N03AF04

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Allerdings zeigen *in vitro* elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert, deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbindet und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindert.

Pharmakodynamische Wirkung

In nicht klinischen Modellen zur Vorhersage der krampflösenden Wirkung beim Menschen verhinderte Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten die Entstehung von Krämpfen. Beim Menschen beruht die pharmakologische Aktivität von Eslicarbazepinacetat vor allem auf dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Der Anteil der Studienteilnehmer in der Phase III Studien mit einer Verringerung $\geq 50\%$ (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19,3 % für Placebo, 20,8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35,3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, Carbamazepin CR) Studie mit 815 randomisierten erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten partiellen epileptischen Anfällen gezeigt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Dosierungen der aktiven Vergleichssubstanz, Carbamazepin CR, betragen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Patienten erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe und nur bei Auftreten eines epileptischen Anfalls wurde die Dosis auf die nächsthöhere Dosis gesteigert. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt (bei 271 Patienten [67,6 %] blieb die Dosis bei 800 mg, 70 Patienten [17,5 %] erhielten eine Dosis von 1.200 mg und 60 Patienten [15,0 %] wurden mit 1.600 mg behandelt). In der primären Wirksamkeitsanalyse, in der Drop-outs als Non-Responder eingestuft wurden, wurden 71,1 % der Studienteilnehmer in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und

75,6 % in der Carbamazepin CR-Gruppe während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28 %, 95%-Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Studienteilnehmer und bei 70,3 % der mit Carbamazepin CR behandelten Studienteilnehmer, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46 %, 95%-Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betragen die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat mit einem zusätzlichen Risikoanstieg nach einem Jahr auf 0,11 für Carbamazepin und 0,19 für Eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit eines Studienabbruchs der Teilnehmer wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin CR.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Umstellung auf Monotherapie wurde in zwei doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien mit 365 erwachsenen Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Anfallsfreiheitsraten während der gesamten 10-wöchigen Monotherapiezeit betragen 7,6 % (1.600 mg) und 8,3 % (1.200 mg) in der einen Studie bzw. 10,0 % (1.600 mg) und 7,4 % (1.200 mg) in der anderen Studie.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten Einzelnebenwirkungen waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung der Monotherapie bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Nur wenige Studienteilnehmer ($N=27$) über 65 Jahre wurden in der Monotherapiezeit mit Eslicarbazepinacetat behandelt.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren ($N=123$) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ($N=304$) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer Erhaltungstherapiezeitdauer von 8 Wochen (Studie 208) bzw. 12 Wochen (Studie 305). Studie 208 umfasste zwei zusätzliche anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II und 2 Jahre in Teil III) und Studie 305 umfasste vier anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II, III und IV und 2 Jahre in Teil V). Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag geprüft. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosen konnten je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Im Doppelblindzeitraum der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Studienziel. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungstherapiezeit war unter Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p<0,001$) höher als unter Placebo (-13,8 %). 42 Patienten (50,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war signifikant ($p=0,009$).

Im Doppelblindzeitraum der Phase-III-Studie unterschied sich die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber Baseline) zwar von der unter Placebo (-8,6 % gegenüber Baseline), doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,2490$). 41 Patienten (30,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 40 Patienten (31,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,9017$). *Post hoc* wurden für die Phase-III-Studie Subgruppenanalysen nach Altersstrata und Patienten über 6 Jahren sowie nach der Dosis durchgeführt. Bei den Kindern über 6 Jahren wurden 36 Patienten (35,0 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 29 Patienten (30,2 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,4759$); zudem war die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat höher als unter Placebo (-24,4 % gegenüber -10,5 %); der Unterschied von 13,9 % war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,1040$). Insgesamt 39 % der Patienten in Studie 305 wurden bis zur höchstmöglichen Dosis (30 mg/kg/Tag) auftitriert. Bei diesen wurden, wenn die Patienten im Alter von 6 Jahren und jünger nicht berücksichtigt wurden, 14 (48,3 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe bzw. 11 (30,6 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,1514$). Die Belastbarkeit dieser nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen ist zwar begrenzt; dennoch lassen die Daten auf eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Effektgröße schließen.

In der anschließenden einjährigen offenen Verlängerung (Teil II) der Phase-III-Studie (ITT-Set $N = 225$) betrug die Gesamt-Responderrate 46,7 % (mit einem stetigen Anstieg von 44,9 % [Woche 1-4] auf 57,5 % [Woche > 40]). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit betrug 6,1 (Rückgang von 7,0 [Woche 1-4] auf 4,0 [Woche > 40]), was einer medianen relativen Änderung gegenüber dem Baseline-Zeitraum von -46,7 % entspricht). Die mediane relative Änderung fiel in der Gruppe, die vorher Placebo erhalten hatte, größer aus (-51,4 %) als in der Gruppe, die vorher ESL erhalten hatte (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 % gegenüber dem Baseline-Zeitraum lag bei 14,2 %.

In den anschließenden drei offenen Verlängerungen (ITT-Set $N = 148$) betrug die Gesamt-Responderrate 26,6 % im Vergleich zu Baseline-Teil III-V (das heißt die letzten 4 Wochen von Teil II). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit lag bei 2,4 (was einer medianen relativen Änderung gegenüber Baseline-Teil III-V von -22,9 % entspricht). Der mediane relative Gesamttrückgang in Teil I fiel bei Patienten, die mit ESL behandelt wurden, stärker aus (-25,8 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (-16,4 %). Der Gesamtanteil von Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 % gegenüber Baseline-Teil III-V betrug 25,7 %.

Von den 183 Patienten, die Teil I und II der Studie abgeschlossen hatten, wurden 152 Patienten in Teil III eingeschlossen. Von diesen hatten 65 Patienten während des Doppelblindteils der Studie ESL erhalten und 87 Patienten hatten Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) setzten die offene Behandlung mit ESL bis zum Ende von Teil V fort. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie war die Anforderung des Sponsors (30 Patienten in Teil III [19,7 % der Patienten, die in Teil III aufgenommen worden waren], 9 in Teil IV [9,6 % der Patienten, die in Teil IV aufgenommen worden waren] und 43 in Teil V [64,2 % der Patienten, die in Teil V aufgenommen worden waren]).

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen offener, nicht-kontrollierter Daten blieb das Langzeitansprechen auf Eslicarbazepinacetat in den offenen Teilen der Studie insgesamt bestehen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zebinix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Epilepsie mit partiellen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden wurden, mehr als 90 % der Eslicarbazepinacetatdosis entsprach.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{\max}) von Eslicarbazepin ist bei oraler Gabe der zerstoßenen, mit Apfelmus vermischten und mit Wasser eingenommenen Tablette vergleichbar mit der Einnahme der Tablette als Ganzes.

Verteilung

Die Bindung von Eslicarbazepin an Plasmaproteine ist relativ niedrig (<40 %) und unabhängig von der Konzentration. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Plasmaproteinbindung nicht in relevanter Weise durch die Anwesenheit von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid beeinflusst wurde. Die Bindung von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid wurde nicht signifikant beeinflusst durch die Anwesenheit von Eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. Seltener Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxcarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Eslicarbazepin ist ein schwacher Induktor für CYP3A4 und wirkt inhibierend auf CYP2C19 (wie in Abschnitt 4.5 dargelegt).

In Studien mit Eslicarbazepin in frischen menschlichen Hepatozyten wurde eine leichte Induktion von UGT1A1 vermittelter Glucuronidierung beobachtet.

Elimination

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf in der unveränderten Form und Glucuronidkonjugatform hauptsächlich renal ausgeschieden. Insgesamt machen Eslicarbazepin und sein Glucuronid mehr als 90 % der im Urin ausgeschiedenen Gesamtmetaboliten aus, wobei ungefähr zwei Drittel in der unveränderten Form und ein Drittel als Glucuronidkonjugat vorliegen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat ist linear und proportional zur Dosis in Bereich von 400 - 1.200 mg bei gesunden Probanden und Patienten.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Das pharmakokinetische Profil von Eslicarbazepinacetat ist unverändert bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich renal ausgeschieden. Eine Studie an erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen.

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Eslicarbazepinacetat nicht empfohlen. In dieser Altersgruppe ist die intrinsische Aktivität des Eliminationsprozesses noch nicht ausgereift.

Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Eslicarbazepinacetat wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung nach mehreren oralen Dosen untersucht. Eine mäßige Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

Studien mit gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht durch das Geschlecht beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat weitestgehend in Eslicarbazepin biotransformiert. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben nach oraler Gabe in der Regel unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die C_{max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{max}) erreicht. Es wurde gezeigt, dass sich das Körpergewicht auf Verteilungsvolumen und Clearance auswirkt. Ferner konnte ein gewichtsunabhängiger Einfluss des Alters auf die Eslicarbazepinacetat-Clearance insbesondere in der jüngsten Altersgruppe (2-6 Jahre) nicht ausgeschlossen werden.

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass in der Subgruppe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren Dosierungen von 27,5 mg/kg/Tag bzw. 40 mg/kg/Tag erforderlich sind, um Expositionen zu erreichen, die bei Kindern über 6 Jahren therapeutischen Dosierungen von 20 bzw. 30 mg/kg/Tag entsprechen.

Kinder über 6 Jahren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass zwischen Kindern über 6 Jahren unter 20 bzw. 30 mg/kg/Tag und Erwachsenen unter 800 bzw. 1.200 mg Eslicarbazepinacetat einmal täglich vergleichbare Eslicarbazepin-Expositionen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierversuchen beobachteten unerwünschten Wirkungen traten bei einer Eslicarbazepinexposition auf, die deutlich niedriger war als die klinische Exposition (Eslicarbazepin ist der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit von Eslicarbazepinacetat). Daher wurden aus den Expositionsdaten der Tiermodelle keine Sicherheitsabstände abgeleitet.

Eine Nierentoxizität wurde in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei der Ratte, nicht aber in Studien an Mäusen oder Hunden beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit einer Steigerung der spontanen chronisch progressiven Nephropathie in dieser Tierart.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leber und in der Karzinogenitätsstudie bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Induktion der mikrosomalen Leberenzyme, wobei dieser Effekt bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet wurde.

Studien an juvenilen Tieren

In Studien mit wiederholter Verabreichung an juvenilen Hunden war das Toxizitätsprofil dem bei erwachsenen Tieren beobachteten vergleichbar. In der 10-Monats-Studie wurden bei weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe bei Expositionen unterhalb der klinischen Eslicarbazepin-Expositionen bei Kindern Abnahmen des Knochenmineralgehalts, der Knochenfläche und/oder der Knochenmineraldichte in den Lendenwirbelkörpern und/oder im Femur beobachtet.

Genotoxizitätsstudien mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei weiblichen Ratten beobachtet; in der Fertilitätsstudie bei Mäusen beobachtete Abnahmen der Zahl der Implantationen und lebenden Embryonen können auch auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hinweisen, die Gelbkörperzahl wurde allerdings nicht ausgewertet. Eslicarbazepinacetat war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen, induzierte jedoch bei der Maus Skelettanomalien. Ossifikationsverzögerungen, verminderte Fetengewichte, vermehrt auftretende minderschwere Skelett- und viszerale Anomalien wurden bei maternaltoxischen Dosierungen in Embryotoxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beobachtet. Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in Peri-/Postnatalstudien an Mäusen und Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 29/32
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium oder PVC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 7, 14 oder 28 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21 April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, längliche Tabletten mit einer Länge von 17,3 mm. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 600' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zebinix ist indiziert als:

- Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zebinix kann als Monotherapie oder begleitend zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Manche Patienten unter Monotherapie können von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1.600 mg bei älteren Patienten liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:

- $Cl_{Kr} > 60$ ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- $Cl_{Kr} 30-60$ ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (bzw. 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich oder 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Abhängig von der

individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.

- $Cl_{Kr} < 30$ ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 6 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosierung sollte je nach individuellem Ansprechen im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei Patienten, welche die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Speisen wie Apfelmus vermischt und oral gegeben werden.

Umstellung auf eine andere Darreichungsform

Aufgrund der für die Tabletten- und Suspensionsformulierungen vorliegenden vergleichenden Bioverfügbarkeitsdaten können Patienten von einer Darreichungsform auf die andere umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Eslicarbazepinacetat nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Eslicarbazepinacetat wurde in Zusammenhang gebracht mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem, wie Schwindel und Schläfrigkeit, die das Auftreten von Unfallverletzungen erhöhen können.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Hautreaktionen

Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,2 % aller Personen auf, die in klinischen Studien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Für Patienten, die Zebinix einnehmen, wurden Fälle mit Angioödem und Urtikaria berichtet. Ein Angioödem kann im Kontext von Hypersensitivität/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit einem laryngealen Ödem tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat sofort abgesetzt werden und es ist eine alternative Behandlung einzuleiten. Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden. Patienten sind zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufzuklären und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Zebinix sofort abzusetzen und es muss (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, bei denen diese Reaktionen aufgetreten sind, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Zebinix eingeleitet werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern

Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser Hautausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen ethnischen Populationen große Schwankungen: Die Prävalenz beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5 % und in japanischen Populationen etwa 10 %.

Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0 % in der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Fehlen das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % verringern kann.

Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein Screening auf HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auszusprechen.

Wenn bei Patienten europäischer oder japanischer Abstammung bekannt ist, dass sie für das HLA-A*3101-Allel positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei 1,5 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

PR Intervall

Verlängerung des PR Intervalls wurde in klinischen Studien mit Eslicarbazepinacetat beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit medizinischen Auffälligkeiten (z.B. niedriger Thyroxinspiegel, abnorme Erregungsleitung im Herzen) oder wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis auf Basis der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden. Bei Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min wird die Anwendung aufgrund unzureichender Daten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion klinische Daten nur begrenzt und für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion weder pharmakokinetische noch klinische Daten zur Verfügung stehen, sollte Eslicarbazepinacetat bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt und hauptsächlich durch Glukuronidierung abgebaut. *In vitro* ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glukoronyltransferasen. *In vivo* wirkte Eslicarbazepin auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Metabolisierung durch CYP3A4 (z.B. Simvastatin) eliminiert werden, als

Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Eslicarbazepinacetat angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt *in vivo* möglicherweise als Induktor auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Konjugation durch UDP-Glukoronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Zebinix oder bei einer Veränderung der Dosis kann es 2 bis 3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss berücksichtigt werden, wenn Zebinix kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Zebinix angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 (z.B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der Glucuronidierung. Bei der Exposition gegenüber Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Eslicarbazepinacetat bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Die Gefahr eines vermehrten Auftretens weiterer, auf die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat zurückzuführender spezifischer Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Phenytoin

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33 %, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat dosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Glucuronidierung ist der wichtigste metabolische Weg für Eslicarbazepin und Lamotrigin, eine Wechselwirkung ist daher zu erwarten. Eine Studie mit gesunden Probanden mit Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich zeigte eine geringe durchschnittliche pharmakokinetische Wechselwirkung (Exposition gegenüber Lamotrigin um 15 % vermindert) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin. Daher sind keine Dosisanpassungen nötig. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Personen aber klinisch relevant sein.

Topiramamat

In einer Studie mit gesunden Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Topiramamat bei der Exposition gegenüber Eslicarbazepin keine signifikante Änderung. Allerdings verringerte sich die Exposition gegenüber Topiramamat um 18 %, vermutlich als Folge einer verminderten Bioverfügbarkeit von Topiramamat. Es sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Valproat und Levetiracetam

Nach einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Phase-III-Studien bei erwachsenen Epileptikern, hatte die gleichzeitige Anwendung von Valproat oder Levetiracetam keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Eslicarbazepin, doch wurde dies nicht in konventionellen Wechselwirkungsstudien überprüft.

Oxcarbazepin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten führen kann.

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von Levonorgestrel und Ethinyloestradiol von 37 % und 42 %, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 ausgelöst wurde. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden ergab sich bei gleichzeitiger Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat im Mittel eine 50 %ige Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eslicarbazepinacetat ist gegebenenfalls eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich.

Rosuvastatin

Es zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von 36 - 39 % in gesunden Probanden, bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich. Der Grund für diese Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporteraktivität von Rosuvastatin verursacht werden bzw. könnte auch im Zusammenhang mit der Induktion des Metabolismus von Rosuvastatin stehen. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Substanzaktivität unklar ist, ist eine Überwachung auf das Therapieansprechen (z.B. Testung der Blutcholesterinwerte) zu empfehlen.

Warfarin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Warfarin, zeigte eine geringe (23 %) aber statistisch signifikante Verringerung der S-Warfarin Exposition. Es gab keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von R-Warfarin oder auf die Gerinnung. Aufgrund interindividueller Variabilität der Wechselwirkungen sollte in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, die Prävalenz von Fehlbildungen zwei bis dreimal höher ist als die

durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Therapie mit Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum..

Bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, wurden neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat wirksam verhüten. Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollte mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z.B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Risiken im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität, Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Menschen (einschließlich schwerer angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen und anderer reproduktionstoxischer Wirkungen) ist nicht bekannt.

Eslicarbazepinacetat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen das Risiko.

Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

Überwachung und Prävention

Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel beitragen, der wiederum fötale Fehlbildungen verursachen kann. Eine Folsäuresubstitution wird daher vor und während der Schwangerschaft empfohlen. Da die Wirksamkeit der Folsäuresubstitution nicht erwiesen ist, kann eine gezielte vorgeburtliche Diagnose auch solchen Frauen empfohlen werden, die mit Folsäure substituiert werden.

Bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen wurden durch Antiepileptika verursachte Blutgerinnungsstörungen beobachtet. Zur Sicherheit sollte als präventive Maßnahme Vitamin K1 während der letzten Wochen der Schwangerschaft an die Schwangere und anschließend an das Neugeborene verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eslicarbazepinacetat / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten einen Übertritt von Eslicarbazepin in die Muttermilch. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat abgebrochen werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Eslicarbazepinacetat auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, beeinträchtigt sein können. Es sollte diesen Patienten empfohlen werden, auf das Bedienen von Maschinen und das Führen eines Fahrzeugs zu verzichten, bis festgestellt ist, dass ihre Fähigkeiten solche Tätigkeiten auszuführen nicht beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien (Begleittherapie und Monotherapie) wurden 2.434 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen mit Eslicarbazepinacetat behandelt (1.983 Erwachsene und 451 Kinder und Jugendliche) und bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich von leichter bis mäßiger Stärke und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat auf.

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in placebo-kontrollierten Begleittherapie-Studien mit erwachsenen Epilepsie-Patienten und in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen zeigten sich bei weniger als 3% der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch aufgeführt.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im

Zusammenhang mit Zebinix während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum (Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrtheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst	

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesien, Migräne	
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okulare Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, , Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechselstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Doppeltsehen (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), abnorme Koordination (6,7 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 2,7 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin) und Schwindel (30,0 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 11,5 % ohne gleichzeitige Behandlung mit

Carbamazepin), siehe Abschnitt 4.5.

PR-Intervall

Die Anwendung von Eslicarbazepinacetat ist mit einer Zunahme im PR-Intervall assoziiert. Mit einer Verlängerung des PR-Intervalls verbundene Nebenwirkungen (z.B. AV Block, Synkope, Bradykardie) können auftreten.

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es gibt Berichte von verminderter Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen (238 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt) kam es bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und 19 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0 %), Schläfrigkeit (8,0 %) und Erbrechen (4,6 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen über die Altersgruppen hinweg vergleichbar. In der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen waren die häufigsten, bei mehr als zwei der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen Diplopie (9,5 %), Schläfrigkeit (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Konvulsion (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %); in der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Schläfrigkeit (7,4 %), Erbrechen (4,2 %), Diplopie (3,2 %) und Müdigkeit (3,2 %). Die Sicherheit von Zebinix bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen.

Das Sicherheitsprofil von Eslicarbazepinacetat war im Allgemeinen zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen vergleichbar; einzige Ausnahmen waren Agitiertheit (häufig, 1,3 %) und Bauchschmerzen (häufig, 2,1 %), die bei Kindern häufiger waren als bei Erwachsenen. Schwindel, Schläfrigkeit, Drehschwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Hautausschlag und Hyponatriämie waren bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (gelegentlich, 0,8 %) wurde nur bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen, die in offenen Verlängerungen der Phase-III-Studie gewonnen wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels und ergaben keine neuen bedenklichen Erkenntnisse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den nach einer Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat zu beobachtenden Symptomen handelt es sich in erster Linie um Symptome des Zentralnervensystems (z. B. Krampfanfälle aller Art, Status epilepticus) und Störungen der Herzfunktion (z. B. Herzrhythmusstörungen). Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, ATC-Code: N03AF04

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Allerdings zeigen *in vitro* elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert, deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbindet und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindert.

Pharmakodynamische Wirkung

In nicht klinischen Modellen zur Vorhersage der krampf lösenden Wirkung beim Menschen verhinderte Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten die Entstehung von Krämpfen. Beim Menschen beruht die pharmakologische Aktivität von Eslicarbazepinacetat vor allem auf dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Der Anteil der Studienteilnehmern in der Phase III Studien mit einer Verringerung $\geq 50\%$ (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19,3 % für Placebo, 20,8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35,3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, Carbamazepin CR) Studie mit 815 randomisierten erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten partiellen epileptischen Anfällen gezeigt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Dosierungen der aktiven Vergleichssubstanz, Carbamazepin CR, betragen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Patienten erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe und nur bei Auftreten eines epileptischen Anfalls wurde die Dosis auf die nächsthöhere Dosis gesteigert. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt (bei 271 Patienten [67,6 %] blieb die Dosis bei 800 mg, 70 Patienten [17,5 %] erhielten eine Dosis von 1.200 mg und 60 Patienten [15,0 %] wurden mit 1.600 mg behandelt). In der primären Wirksamkeitsanalyse, in der Drop-outs als Non-Responder eingestuft wurden, wurden 71,1 % der Studienteilnehmer in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6 % in der Carbamazepin CR-Gruppe während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28 %, 95%-Konfidenzintervall: [-10,30;

1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Studienteilnehmer und bei 70,3 % der mit Carbamazepin CR behandelten Studienteilnehmer, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46 %, 95%-Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betrug die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat mit einem zusätzlichen Risikoanstieg nach einem Jahr auf 0,11 für Carbamazepin und 0,19 für Eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit eines Studienabbruchs der Teilnehmer wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin CR.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Umstellung auf Monotherapie wurde in zwei doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien mit 365 erwachsenen Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Anfallsfreiheitsraten während der gesamten 10-wöchigen Monotherapiezeit betrug 7,6 % (1.600 mg) und 8,3 % (1.200 mg) in der einen Studie bzw. 10,0 % (1.600 mg) und 7,4 % (1.200 mg) in der anderen Studie.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten Einzelnebenwirkungen waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung der Monotherapie bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Nur wenige Studienteilnehmer ($N=27$) über 65 Jahre wurden in der Monotherapiestudie mit Eslicarbazepinacetat behandelt.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren ($N=123$) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ($N=304$) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer Erhaltungstherapiezeitdauer von 8 Wochen (Studie 208) bzw. 12 Wochen (Studie 305). Studie 208 umfasste zwei zusätzliche anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II und 2 Jahre in Teil III) und Studie 305 umfasste vier anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II, III und IV und 2 Jahre in Teil V). Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag geprüft. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosen konnten je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Im Doppelblindzeitraum der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Studienziel. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungsphase war unter Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p<0,001$) höher als unter Placebo (-13,8 %). 42 Patienten (50,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war signifikant ($p=0,009$).

Im Doppelblindzeitraum der Phase-III-Studie unterschied sich die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber Baseline) zwar von der unter Placebo (-8,6 % gegenüber Baseline), doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,2490$). 41 Patienten (30,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 40 Patienten (31,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,9017$). *Post hoc* wurden für die Phase-III-Studie Subgruppenanalysen nach Altersstrata und Patienten über 6 Jahren sowie nach der Dosis durchgeführt. Bei den Kindern über 6 Jahren wurden 36 Patienten (35,0 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 29 Patienten (30,2 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,4759$); zudem war die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat höher als unter Placebo (-24,4 % gegenüber -10,5 %); der Unterschied von 13,9 % war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,1040$). Insgesamt 39 % der Patienten in Studie 305 wurden bis zur höchstmöglichen Dosis (30 mg/kg/Tag) auftitriert. Bei diesen wurden, wenn die Patienten im Alter von 6 Jahren und jünger nicht berücksichtigt wurden, 14 (48,3 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe bzw. 11 (30,6 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,1514$). Die Belastbarkeit dieser nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen ist zwar begrenzt; dennoch lassen die Daten auf eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Effektgröße schließen.

In der anschließenden einjährigen offenen Verlängerung (Teil II) der Phase-III-Studie (ITT-Set $N = 225$) betrug die Gesamt-Responderrate 46,7 % (mit einem stetigen Anstieg von 44,9 % [Woche 1-4] auf 57,5 % [Woche > 40]). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit betrug 6,1 (Rückgang von 7,0 [Woche 1-4] auf 4,0 [Woche > 40]), was einer medianen relativen Änderung gegenüber dem Baseline-Zeitraum von -46,7 % entspricht). Die mediane relative Änderung fiel in der Gruppe, die vorher Placebo erhalten hatte, größer aus (-51,4 %) als in der Gruppe, die vorher ESL erhalten hatte (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 % gegenüber dem Baseline-Zeitraum lag bei 14,2 %.

In den anschließenden drei offenen Verlängerungen (ITT-Set $N = 148$) betrug die Gesamt-Responderrate 26,6 % im Vergleich zu Baseline-Teil III-V (das heißt die letzten 4 Wochen von Teil II). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit lag bei 2,4 (was einer medianen relativen Änderung gegenüber Baseline-Teil III-V von -22,9 % entspricht). Der mediane relative Gesamt-rückgang in Teil I fiel bei Patienten, die mit ESL behandelt wurden, stärker aus (-25,8 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (-16,4 %). Der Gesamtanteil von Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 % gegenüber Baseline-Teil III-V betrug 25,7 %.

Von den 183 Patienten, die Teil I und II der Studie abgeschlossen hatten, wurden 152 Patienten in Teil III eingeschlossen. Von diesen hatten 65 Patienten während des Doppelblindteils der Studie ESL erhalten und 87 Patienten hatten Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) setzten die offene Behandlung mit ESL bis zum Ende von Teil V fort. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie war die Anforderung des Sponsors (30 Patienten in Teil III [19,7 % der Patienten, die in Teil III aufgenommen worden waren], 9 in Teil IV [9,6 % der Patienten, die in Teil IV aufgenommen worden waren] und 43 in Teil V [64,2 % der Patienten, die in Teil V aufgenommen worden waren]).

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen offener, nicht-kontrollierter Daten blieb das Langzeitansprechen auf Eslicarbazepinacetat in den offenen Teilen der Studie insgesamt bestehen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zebinix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Epilepsie mit partiellen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden wurden, mehr als 90% der Eslicarbazepinacetatdosis entsprach.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{\max}) von Eslicarbazepin ist bei oraler Gabe der zerstoßenen, mit Apfelmus vermischten und mit Wasser eingenommenen Tablette vergleichbar mit der Einnahme der Tablette als Ganzes.

Verteilung

Die Bindung von Eslicarbazepin an Plasmaproteine ist relativ niedrig (<40%) und unabhängig von der Konzentration. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Plasmaproteinbindung nicht in relevanter Weise durch die Anwesenheit von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid beeinflusst wurde. Die Bindung von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid wurde nicht signifikant beeinflusst durch die Anwesenheit von Eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. Seltener Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxcarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Eslicarbazepin ist ein schwacher Induktor für CYP3A4 und wirkt inhibierend auf CYP2C19 (wie in Abschnitt 4.5 dargelegt).

In Studien mit Eslicarbazepin in frischen menschlichen Hepatozyten wurde eine leichte Induktion von UGT1A1 vermittelter Glucuronidierung beobachtet.

Elimination

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf in der unveränderten Form und Glucuronidkonjugatform hauptsächlich renal ausgeschieden. Insgesamt machen Eslicarbazepin und sein Glucuronid mehr als 90 % der im Urin ausgeschiedenen Gesamtmetaboliten aus, wobei ungefähr zwei Drittel in der unveränderten Form und ein Drittel als Glucuronidkonjugat vorliegen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat ist linear und proportional zur Dosis in Bereich von 400 - 1.200 mg bei gesunden Probanden und Patienten.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Das pharmakokinetische Profil von Eslicarbazepinacetat ist unverändert bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich renal ausgeschieden. Eine Studie an erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen.

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Eslicarbazepinacetat nicht empfohlen. In dieser Altersgruppe ist die intrinsische Aktivität des Eliminationsprozesses noch nicht ausgereift.

Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Eslicarbazepinacetat wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung nach mehreren oralen Dosen untersucht. Eine mäßige Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

Studien mit gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht durch das Geschlecht beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat weitestgehend in Eslicarbazepin biotransformiert. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben nach oraler Gabe in der Regel unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die C_{max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{max}) erreicht. Es wurde gezeigt, dass sich das Körpergewicht auf Verteilungsvolumen und Clearance auswirkt. Ferner konnte ein gewichtsunabhängiger Einfluss des Alters auf die Eslicarbazepinacetat-Clearance insbesondere in der jüngsten Altersgruppe (2-6 Jahre) nicht ausgeschlossen werden.

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass in der Subgruppe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren Dosierungen von 27,5 mg/kg/Tag bzw. 40 mg/kg/Tag erforderlich sind, um Expositionen zu erreichen, die bei Kindern über 6 Jahren therapeutischen Dosierungen von 20 bzw. 30 mg/kg/Tag entsprechen.

Kinder über 6 Jahren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass zwischen Kindern über 6 Jahren unter 20 bzw. 30 mg/kg/Tag und Erwachsenen unter 800 bzw. 1.200 mg Eslicarbazepinacetat einmal täglich vergleichbare Eslicarbazepin-Expositionen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierversuchen beobachteten unerwünschten Wirkungen traten bei einer Eslicarbazepinexposition auf, die deutlich niedriger war als die klinische Exposition (Eslicarbazepin ist der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit von Eslicarbazepinacetat). Daher wurden aus den Expositionsdaten der Tiermodelle keine Sicherheitsabstände abgeleitet.

Eine Nierentoxizität wurde in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei der Ratte, nicht aber in Studien an Mäusen oder Hunden beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit einer Steigerung der spontanen chronisch progressiven Nephropathie in dieser Tierart.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leber und in der Karzinogenitätsstudie bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Induktion der mikrosomalen Leberenzyme, wobei dieser Effekt bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet wurde.

Studien an juvenilen Tieren

In Studien mit wiederholter Verabreichung an juvenilen Hunden war das Toxizitätsprofil dem bei erwachsenen Tieren beobachteten vergleichbar. In der 10-Monats-Studie wurden bei weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe bei Expositionen unterhalb der klinischen Eslicarbazepin-Expositionen bei Kindern Abnahmen des Knochenmineralgehalts, der Knochenfläche und/oder der Knochenmineraldichte in den Lendenwirbelkörpern und/oder im Femur beobachtet.

Genotoxizitätsstudien mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei weiblichen Ratten beobachtet; in der Fertilitätsstudie bei Mäusen beobachtete Abnahmen der Zahl der Implantationen und lebenden Embryonen können auch auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hinweisen, die Gelbkörperzahl wurde allerdings nicht ausgewertet. Eslicarbazepinacetat war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen, induzierte jedoch bei der Maus Skelettanomalien. Ossifikationsverzögerungen, verminderte Fetengewichte, vermehrt auftretende minderschwere Skelett- und viszerale Anomalien wurden bei maternaltoxischen Dosierungen in Embryotoxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beobachtet. Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in Peri-/Postnatalstudien an Mäusen und Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 29/32
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium oder PVC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 30 oder 60 Tabletten verpackt.

HDPE Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/007-011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21 April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, längliche Tabletten mit einer Länge von 19 mm. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 800' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zebinix ist indiziert als:

- Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zebinix kann als Monotherapie oder begleitend zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Manche Patienten unter Monotherapie können von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1.600 mg bei älteren Patienten liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:

- $Cl_{Kr} > 60$ ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- $Cl_{Kr} 30-60$ ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (bzw. 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich oder 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen,

anschließend einmal täglich 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.

- $Cl_{Kr} < 30$ ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 6 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosierung sollte je nach individuellem Ansprechen im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei Patienten, welche die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Speisen wie Apfelmus vermischt und oral gegeben werden.

Umstellung auf eine andere Darreichungsform

Aufgrund der für die Tabletten- und Suspensionsformulierungen vorliegenden vergleichenden Bioverfügbarkeitsdaten können Patienten von einer Darreichungsform auf die andere umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Eslicarbazepinacetat nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für

Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Eslicarbazepinacetat wurde in Zusammenhang gebracht mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem, wie Schwindel und Schläfrigkeit, die das Auftreten von Unfallverletzungen erhöhen können.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Hautreaktionen

Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,2 % aller Personen auf, die in klinischen Studien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Für Patienten, die Zebinix einnehmen, wurden Fälle mit Angioödem und Urtikaria berichtet. Ein Angioödem kann im Kontext von Hypersensitivität/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit einem laryngealen Ödem tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat sofort abgesetzt werden und es ist eine alternative Behandlung einzuleiten. Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden. Patienten sind zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufzuklären und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Zebinix sofort abzusetzen und es muss (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, bei denen diese Reaktionen aufgetreten sind, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Zebinix eingeleitet werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern

Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser Hautausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen ethnischen Populationen große Schwankungen: Die Prävalenz beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5 % und in japanischen Populationen etwa 10 %.

Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0 % in der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Fehlen das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % verringern kann.

Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein Screening auf HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auszusprechen.

Wenn bei Patienten europäischer oder japanischer Abstammung bekannt ist, dass sie für das HLA-A*3101-Allel positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei 1,5 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

PR Intervall

Verlängerung des PR Intervalls wurde in klinischen Studien mit Eslicarbazepinacetat beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit medizinischen Auffälligkeiten (z.B. niedriger Thyroxinspiegel, abnorme Erregungsleitung im Herzen) oder wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis auf Basis der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden. Bei Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min wird die Anwendung aufgrund unzureichender Daten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion klinische Daten nur begrenzt und für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion weder pharmakokinetische noch klinische Daten zur Verfügung stehen, sollte Eslicarbazepinacetat bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt und hauptsächlich durch Glukuronidierung abgebaut. *In vitro* ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glukoronyltransferasen. *In vivo* wirkte Eslicarbazepin auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Metabolisierung durch CYP3A4 (z.B. Simvastatin) eliminiert werden, als

Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Eslicarbazepinacetat angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt *in vivo* möglicherweise als Induktor auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Konjugation durch UDP-Glukoronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Zebinix oder bei einer Veränderung der Dosis kann es 2 bis 3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss berücksichtigt werden, wenn Zebinix kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Zebinix angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 (z.B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der Glucuronidierung. Bei der Exposition gegenüber Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Eslicarbazepinacetat bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Die Gefahr eines vermehrten Auftretens weiterer, auf die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat zurückzuführender spezifischer Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Phenytoin

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33 %, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat dosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Glucuronidierung ist der wichtigste metabolische Weg für Eslicarbazepin und Lamotrigin, eine Wechselwirkung ist daher zu erwarten. Eine Studie mit gesunden Probanden mit Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich zeigte eine geringe durchschnittliche pharmakokinetische Wechselwirkung (Exposition gegenüber Lamotrigin um 15 % vermindert) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin. Daher sind keine Dosisanpassungen nötig. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Personen aber klinisch relevant sein.

Topiramamat

In einer Studie mit gesunden Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Topiramamat bei der Exposition gegenüber Eslicarbazepin keine signifikante Änderung. Allerdings verringerte sich die Exposition gegenüber Topiramamat um 18 %, vermutlich als Folge einer verminderten Bioverfügbarkeit von Topiramamat. Es sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Valproat und Levetiracetam

Nach einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Phase-III-Studien bei erwachsenen Epileptikern, hatte die gleichzeitige Anwendung von Valproat oder Levetiracetam keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Eslicarbazepin, doch wurde dies nicht in konventionellen Wechselwirkungsstudien überprüft.

Oxcarbazepin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten führen kann.

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von Levonorgestrel und Ethinyloestradiol von 37 % und 42 %, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 ausgelöst wurde. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden ergab sich bei gleichzeitiger Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat im Mittel eine 50 %ige Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eslicarbazepinacetat ist gegebenenfalls eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich.

Rosuvastatin

Es zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von 36-39 % in gesunden Probanden, bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich. Der Grund für diese Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporteraktivität von Rosuvastatin verursacht werden bzw. könnte auch im Zusammenhang mit der Induktion des Metabolismus von Rosuvastatin stehen. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Substanzaktivität unklar ist, ist eine Überwachung auf das Therapieansprechen (z.B. Testung der Blutcholesterinwerte) zu empfehlen.

Warfarin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Warfarin, zeigte eine geringe (23 %) aber statistisch signifikante Verringerung der S-Warfarin Exposition. Es gab keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von R-Warfarin oder auf die Gerinnung. Aufgrund interindividueller Variabilität der Wechselwirkungen sollte in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, die Prävalenz von Fehlbildungen zwei bis dreimal höher ist als die

durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Therapie mit Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum..

Bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, wurden neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat wirksam verhüten. Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollte mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z.B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Risiken im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität, Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Menschen (einschließlich schwerer angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen und anderer reproduktionstoxischer Wirkungen) ist nicht bekannt.

Eslicarbazepinacetat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen das Risiko.

Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

Überwachung und Prävention

Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel beitragen, der wiederum fötale Fehlbildungen verursachen kann. Eine Folsäuresubstitution wird daher vor und während der Schwangerschaft empfohlen. Da die Wirksamkeit der Folsäuresubstitution nicht erwiesen ist, kann eine gezielte vorgeburtliche Diagnose auch solchen Frauen empfohlen werden, die mit Folsäure substituiert werden.

Bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen wurden durch Antiepileptika verursachte Blutgerinnungsstörungen beobachtet. Zur Sicherheit sollte als präventive Maßnahme Vitamin K1 während der letzten Wochen der Schwangerschaft an die Schwangere und anschließend an das Neugeborene verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eslicarbazepinacetat / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten einen Übertritt von Eslicarbazepin in die Muttermilch. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat abgebrochen werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Eslicarbazepinacetat auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, beeinträchtigt sein können. Es sollte diesen Patienten empfohlen werden, auf das Bedienen von Maschinen und das Führen eines Fahrzeugs zu verzichten, bis festgestellt ist, dass ihre Fähigkeiten solche Tätigkeiten auszuführen nicht beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien (Begleittherapie und Monotherapie) wurden 2.434 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen mit Eslicarbazepinacetat behandelt (1.983 Erwachsene und 451 Kinder und Jugendliche) und bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich von leichter bis mäßiger Stärke und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat auf.

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in placebo-kontrollierten Begleittherapie-Studien mit erwachsenen Epilepsie-Patienten und in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen zeigten sich bei weniger als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch aufgeführt.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Zebinix während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum (Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrtheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst	

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesien, Migräne	
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okulare Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechsellstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Doppelsehen (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), abnorme Koordination (6,7 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 2,7 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin) und Schwindel (30,0 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 11,5 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), siehe Abschnitt 4.5.

PR-Intervall

Die Anwendung von Eslicarbazepinacetat ist mit einer Zunahme im PR-Intervall assoziiert. Mit einer Verlängerung des PR-Intervalls verbundene Nebenwirkungen (z.B. AV Block, Synkope, Bradykardie)

können auftreten.

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es gibt Berichte von verminderter Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen (238 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt) kam es bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und 19 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0 %), Schläfrigkeit (8,0 %) und Erbrechen (4,6 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen über die Altersgruppen hinweg vergleichbar. In der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen waren die häufigsten, bei mehr als zwei der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen Diplopie (9,5 %), Schläfrigkeit (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Konvulsion (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %); in der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Schläfrigkeit (7,4 %), Erbrechen (4,2 %), Diplopie (3,2 %) und Müdigkeit (3,2 %). Die Sicherheit von Zebinix bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen.

Das Sicherheitsprofil von Eslicarbazepinacetat war im Allgemeinen zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen vergleichbar; einzige Ausnahmen waren Agitiertheit (häufig, 1,3 %) und Bauchschmerzen (häufig, 2,1 %), die bei Kindern häufiger waren als bei Erwachsenen. Schwindel, Schläfrigkeit, Drehschwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Hautausschlag und Hyponatriämie waren bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (gelegentlich, 0,8 %) wurde nur bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen, die in offenen Verlängerungen der Phase-III-Studie gewonnen wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels und ergaben keine neuen bedenklichen Erkenntnisse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den nach einer Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat zu beobachtenden Symptomen handelt es sich in erster Linie um Symptome des Zentralnervensystems (z. B. Krampfanfälle aller Art, Status epilepticus) und Störungen der Herzfunktion (z. B. Herzrhythmusstörungen). Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies

notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, ATC-Code: N03AF04

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Allerdings zeigen *in vitro* elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert, deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbindet und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindert.

Pharmakodynamische Wirkung

In nicht klinischen Modellen zur Vorhersage der krampflösenden Wirkung beim Menschen verhinderte Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten die Entstehung von Krämpfen. Beim Menschen beruht die pharmakologische Aktivität von Eslicarbazepinacetat vor allem auf dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Der Anteil der Studienteilnehmer in der Phase III Studien mit einer Verringerung $\geq 50\%$ (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19,3 % für Placebo, 20,8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35,3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, Carbamazepin CR) Studie mit 815 randomisierten erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten partiellen epileptischen Anfällen gezeigt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Dosierungen der aktiven Vergleichssubstanz, Carbamazepin CR, betragen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Patienten erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe und nur bei Auftreten eines epileptischen Anfalls wurde die Dosis auf die nächsthöhere Dosis gesteigert. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt (bei 271 Patienten [67,6 %] blieb die Dosis bei 800 mg, 70 Patienten [17,5 %] erhielten eine Dosis von 1.200 mg und 60 Patienten [15,0 %] wurden mit 1.600 mg behandelt). In der primären Wirksamkeitsanalyse, in der Drop-outs als Non-Responder eingestuft wurden, wurden 71,1 % der Studienteilnehmer in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6 % in der Carbamazepin CR-Gruppe während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28 %, 95%-Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Studienteilnehmer und bei 70,3 % der mit Carbamazepin CR behandelten Studienteilnehmer, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46 %, 95%-Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf

Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betragen die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat mit einem zusätzlichen Risikoanstieg nach einem Jahr auf 0,11 für Carbamazepin und 0,19 für Eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit eines Studienabbruchs der Teilnehmer wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin CR.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Umstellung auf Monotherapie wurde in zwei doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien mit 365 erwachsenen Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Anfallsfreiheitsraten während der gesamten 10-wöchigen Monotherapie dauern betragen 7,6 % (1.600 mg) und 8,3 % (1.200 mg) in der einen Studie bzw. 10,0 % (1.600 mg) und 7,4 % (1.200 mg) in der anderen Studie.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten Einzelnebenwirkungen waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung der Monotherapie bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Nur wenige Studienteilnehmer ($N=27$) über 65 Jahre wurden in der Monotherapiestudie mit Eslicarbazepinacetat behandelt.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren ($N=123$) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ($N=304$) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer Erhaltungstherapie dauern von 8 Wochen (Studie 208) bzw. 12 Wochen (Studie 305). Studie 208 umfasste zwei zusätzliche anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II und 2 Jahre in Teil III) und Studie 305 umfasste vier anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II, III und IV und 2 Jahre in Teil V). Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag geprüft. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosen konnten je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Im Doppelblindzeitraum der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Studienziel. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungsphase war unter Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p<0,001$) höher als unter Placebo (-13,8 %). 42 Patienten (50,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war signifikant ($p=0,009$).

Im Doppelblindzeitraum der Phase-III-Studie unterschied sich die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber Baseline) zwar von der unter Placebo (-8,6 % gegenüber Baseline), doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,2490$). 41 Patienten (30,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 40 Patienten (31,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war nicht

signifikant ($p=0,9017$). *Post hoc* wurden für die Phase-III-Studie Subgruppenanalysen nach Altersstrata und Patienten über 6 Jahren sowie nach der Dosis durchgeführt. Bei den Kindern über 6 Jahren wurden 36 Patienten (35,0 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 29 Patienten (30,2 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,4759$); zudem war die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat höher als unter Placebo (-24,4 % gegenüber -10,5 %); der Unterschied von 13,9 % war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,1040$). Insgesamt 39 % der Patienten in Studie 305 wurden bis zur höchstmöglichen Dosis (30 mg/kg/Tag) auftitriert. Bei diesen wurden, wenn die Patienten im Alter von 6 Jahren und jünger nicht berücksichtigt wurden, 14 (48,3 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe bzw. 11 (30,6 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,1514$). Die Belastbarkeit dieser nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen ist zwar begrenzt; dennoch lassen die Daten auf eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Effektgröße schließen.

In der anschließenden einjährigen offenen Verlängerung (Teil II) der Phase-III-Studie (ITT-Set $N = 225$) betrug die Gesamt-Responderrate 46,7 % (mit einem stetigen Anstieg von 44,9 % [Woche 1-4] auf 57,5 % [Woche > 40]). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit betrug 6,1 (Rückgang von 7,0 [Woche 1-4] auf 4,0 [Woche > 40]), was einer medianen relativen Änderung gegenüber dem Baseline-Zeitraum von -46,7 % entspricht). Die mediane relative Änderung fiel in der Gruppe, die vorher Placebo erhalten hatte, größer aus (-51,4 %) als in der Gruppe, die vorher ESL erhalten hatte (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber dem Baseline-Zeitraum lag bei 14,2 %.

In den anschließenden drei offenen Verlängerungen (ITT-Set $N = 148$) betrug die Gesamt-Responderrate 26,6 % im Vergleich zu Baseline-Teil III–V (das heißt die letzten 4 Wochen von Teil II). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit lag bei 2,4 (was einer medianen relativen Änderung gegenüber Baseline-Teil III–V von -22,9 % entspricht). Der mediane relative Gesamttrückgang in Teil I fiel bei Patienten, die mit ESL behandelt wurden, stärker aus (-25,8 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (-16,4 %). Der Gesamtanteil von Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber Baseline-Teil III–V betrug 25,7 %.

Von den 183 Patienten, die Teil I und II der Studie abgeschlossen hatten, wurden 152 Patienten in Teil III eingeschlossen. Von diesen hatten 65 Patienten während des Doppelblindteils der Studie ESL erhalten und 87 Patienten hatten Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) setzten die offene Behandlung mit ESL bis zum Ende von Teil V fort. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie war die Anforderung des Sponsors (30 Patienten in Teil III [19,7 % der Patienten, die in Teil III aufgenommen worden waren], 9 in Teil IV [9,6 % der Patienten, die in Teil IV aufgenommen worden waren] und 43 in Teil V [64,2 % der Patienten, die in Teil V aufgenommen worden waren]).

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen offener, nicht-kontrollierter Daten blieb das Langzeitansprechen auf Eslicarbazepinacetat in den offenen Teilen der Studie insgesamt bestehen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zebinix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Epilepsie mit partiellen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden wurden, mehr als 90 % der Eslicarbazepinacetatdosis entsprach.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) von Eslicarbazepin ist bei oraler Gabe der zerstoßenen, mit Apfelsmus vermischten und mit Wasser eingenommenen Tablette vergleichbar mit der Einnahme der Tablette als Ganzes.

Verteilung

Die Bindung von Eslicarbazepin an Plasmaproteine ist relativ niedrig (<40 %) und unabhängig von der Konzentration. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Plasmaproteinbindung nicht in relevanter Weise durch die Anwesenheit von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid beeinflusst wurde. Die Bindung von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid wurde nicht signifikant beeinflusst durch die Anwesenheit von Eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20-24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13-20 Stunden. Seltene Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxcarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Eslicarbazepin ist ein schwacher Induktor für CYP3A4 und wirkt inhibierend auf CYP2C19 (wie in Abschnitt 4.5 dargelegt).

In Studien mit Eslicarbazepin in frischen menschlichen Hepatozyten wurde eine leichte Induktion von UGT1A1 vermittelter Glucuronidierung beobachtet.

Elimination

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf in der unveränderten Form und Glucuronidkonjugatform hauptsächlich renal ausgeschieden. Insgesamt machen Eslicarbazepin und sein Glucuronid mehr als 90 % der im Urin ausgeschiedenen Gesamtmetaboliten aus, wobei ungefähr zwei Drittel in der unveränderten Form und ein Drittel als Glucuronidkonjugat vorliegen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat ist linear und proportional zur Dosis in Bereich von 400-1.200 mg bei gesunden Probanden und Patienten.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Das pharmakokinetische Profil von Eslicarbazepinacetat ist unverändert bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich renal ausgeschieden. Eine Studie an erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen. Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Eslicarbazepinacetat nicht empfohlen. In dieser Altersgruppe ist die intrinsische Aktivität des Eliminationsprozesses noch nicht ausgereift.

Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Eslicarbazepinacetat wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung nach mehreren oralen Dosen untersucht. Eine mäßige Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

Studien mit gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht durch das Geschlecht beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat weitestgehend in Eslicarbazepin biotransformiert. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben nach oraler Gabe in der Regel unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Es wurde gezeigt, dass sich das Körpergewicht auf Verteilungsvolumen und Clearance auswirkt. Ferner konnte ein gewichtsunabhängiger Einfluss des Alters auf die Eslicarbazepinacetat-Clearance insbesondere in der jüngsten Altersgruppe (2-6 Jahre) nicht ausgeschlossen werden.

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass in der Subgruppe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren Dosierungen von 27,5 mg/kg/Tag bzw. 40 mg/kg/Tag erforderlich sind, um Expositionen zu erreichen, die bei Kindern über 6 Jahren therapeutischen Dosierungen von 20 bzw. 30 mg/kg/Tag entsprechen.

Kinder über 6 Jahren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass zwischen Kindern über 6 Jahren unter 20 bzw. 30 mg/kg/Tag und Erwachsenen unter 800 bzw. 1.200 mg Eslicarbazepinacetat einmal täglich vergleichbare Eslicarbazepin-Expositionen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierversuchen beobachteten unerwünschten Wirkungen traten bei einer Eslicarbazepinexposition auf, die deutlich niedriger war als die klinische Exposition (Eslicarbazepin ist der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit von Eslicarbazepinacetat). Daher wurden aus den Expositionsdaten der Tiermodelle keine Sicherheitsabstände abgeleitet.

Eine Nierentoxizität wurde in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei der Ratte, nicht aber in Studien an Mäusen oder Hunden beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit einer Steigerung der spontanen chronisch progressiven Nephropathie in dieser Tierart.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leber und in der Karzinogenitätsstudie bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Induktion der mikrosomalen Leberenzyme, wobei dieser Effekt bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet wurde.

Studien an juvenilen Tieren

In Studien mit wiederholter Verabreichung an juvenilen Hunden war das Toxizitätsprofil dem bei erwachsenen Tieren beobachteten vergleichbar. In der 10-Monats-Studie wurden bei weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe bei Expositionen unterhalb der klinischen Eslicarbazepin-Expositionen bei Kindern Abnahmen des Knochenmineralgehalts, der Knochenfläche und/oder der Knochenmineraldichte in den Lendenwirbelkörpern und/oder im Femur beobachtet.

Genotoxizitätsstudien mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den

Menschen.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei weiblichen Ratten beobachtet; in der Fertilitätsstudie bei Mäusen beobachtete Abnahmen der Zahl der Implantationen und lebenden Embryonen können auch auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hinweisen, die Gelbkörperzahl wurde allerdings nicht ausgewertet. Eslicarbazepinacetat war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen, induzierte jedoch bei der Maus Skelettanomalien. Ossifikationsverzögerungen, verminderte Fetengewichte, vermehrt auftretende minderschwere Skelett- und viszerale Anomalien wurden bei maternaltoxischen Dosierungen in Embryotoxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beobachtet. Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in Peri-/Postnatalstudien an Mäusen und Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 29/32
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium oder PVC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten verpackt und Bündelpackungen mit 180 (2 Packungen mit 90) Tabletten.

HDPE Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21 April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Eslicarbazepinacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 2,0 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218) und etwa 0,00001 mg Sulfite.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.
Fast weiße bis weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zebinix ist indiziert als:

- Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zebinix kann als Monotherapie oder begleitend zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Manche Patienten unter Monotherapie können von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1.600 mg bei älteren Patienten liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:

- $Cl_{Kr} > 60$ ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- $Cl_{Kr} 30-60$ ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (bzw. 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal

täglich oder 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.

- $Cl_{Kr} < 30$ ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 6 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosierung sollte je nach individuellem Ansprechen im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Umstellung auf eine andere Darreichungsform

Aufgrund der für die Tabletten- und Suspensionsformulierungen vorliegenden vergleichenden Bioverfügbarkeitsdaten können Patienten von einer Darreichungsform auf die andere umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Eslicarbazepinacetat nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für

Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Eslicarbazepinacetat wurde in Zusammenhang gebracht mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem, wie Schwindel und Schläfrigkeit, die das Auftreten von Unfallverletzungen erhöhen können.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Hautreaktionen

Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,2 % aller Personen auf, die in klinischen Studien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Für Patienten, die Zebinix einnehmen, wurden Fälle mit Angioödem und Urtikaria berichtet. Ein Angioödem kann im Kontext von Hypersensitivität/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit einem laryngealen Ödem tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat sofort abgesetzt werden und es ist eine alternative Behandlung einzuleiten. Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden. Patienten sind zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufzuklären und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Zebinix sofort abzusetzen und es muss (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, bei denen diese Reaktionen aufgetreten sind, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Zebinix eingeleitet werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern

Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser Hautausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen ethnischen Populationen große Schwankungen: Die Prävalenz beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5 % und in japanischen Populationen etwa 10 %.

Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0 % in der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Fehlen das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % verringern kann.

Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein Screening auf HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auszusprechen.

Wenn bei Patienten europäischer oder japanischer Abstammung bekannt ist, dass sie für das HLA-A*3101-Allel positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei 1,5 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

PR Intervall

Verlängerung des PR Intervalls wurde in klinischen Studien mit Eslicarbazepinacetat beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit medizinischen Auffälligkeiten (z.B. niedriger Thyroxinspiegel, abnorme Erregungsleitung im Herzen) oder wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis auf Basis der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden. Bei Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min wird die Anwendung aufgrund unzureichender Daten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion klinische Daten nur begrenzt und für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion weder pharmakokinetische noch klinische Daten zur Verfügung stehen, sollte Eslicarbazepinacetat bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

Zebinix Suspension zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), das allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann und Sulfite, die in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt und hauptsächlich durch Glukuronidierung abgebaut. *In vitro* ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glukoronyltransferasen. *In vivo* wirkte Eslicarbazepin auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Metabolisierung durch CYP3A4 (z.B. Simvastatin) eliminiert werden, als Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Eslicarbazepinacetat angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt *in vivo* möglicherweise als Induktor auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Konjugation durch UDP-Glukoronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Zebinix oder bei einer Veränderung der Dosis kann es 2 bis 3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss berücksichtigt werden, wenn Zebinix kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Zebinix angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 (z.B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der Glucuronidierung. Bei der Exposition gegenüber Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Eslicarbazepinacetat bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Die Gefahr eines vermehrten Auftretens weiterer, auf die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat zurückzuführender spezifischer Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Phenytoin

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33 %, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat dosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Glucuronidierung ist der wichtigste metabolische Weg für Eslicarbazepin und Lamotrigin, eine Wechselwirkung ist daher zu erwarten. Eine Studie mit gesunden Probanden mit Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich zeigte eine geringe durchschnittliche pharmakokinetische Wechselwirkung (Exposition gegenüber Lamotrigin um 15 % vermindert) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin. Daher sind keine Dosisanpassungen nötig. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Personen aber klinisch relevant sein.

Topiramamat

In einer Studie mit gesunden Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Topiramamat bei der Exposition gegenüber Eslicarbazepin keine signifikante Änderung. Allerdings verringerte sich die Exposition gegenüber Topiramamat um 18 %, vermutlich als Folge einer verminderten Bioverfügbarkeit von Topiramamat. Es sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Valproat und Levetiracetam

Nach einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Phase-III-Studien bei erwachsenen Epileptikern, hatte die gleichzeitige Anwendung von Valproat oder Levetiracetam keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Eslicarbazepin, doch wurde dies nicht in konventionellen Wechselwirkungsstudien überprüft.

Oxcarbazepin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten führen kann.

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von Levonorgestrel und Ethinyloestradiol von 37 % und 42 %, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 ausgelöst wurde. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden ergab sich bei gleichzeitiger Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat im Mittel eine 50 %ige Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eslicarbazepinacetat ist gegebenenfalls eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich.

Rosuvastatin

Es zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von 36 - 39 % in gesunden Probanden, bei gleichzeitiger Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich. Der Grund für diese Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporteraktivität von Rosuvastatin verursacht werden bzw. könnte auch im Zusammenhang mit der Induktion des Metabolismus von Rosuvastatin stehen. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Substanzaktivität unklar ist, ist eine Überwachung auf das Therapieansprechen (z.B. Testung der Blutcholesterinwerte) zu empfehlen.

Warfarin

Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Warfarin, zeigte eine geringe (23 %) aber statistisch signifikante Verringerung der S-Warfarin Exposition. Es gab keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von R-Warfarin oder auf die Gerinnung. Aufgrund interindividueller Variabilität der Wechselwirkungen sollte in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, die Prävalenz von Fehlbildungen zwei bis dreimal höher ist als die durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Therapie mit Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum..

Bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, wurden neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat wirksam verhüten. Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollte mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z.B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Risiken im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität, Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Menschen (einschließlich schwerer angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen und anderer reproduktionstoxischer Wirkungen) ist nicht bekannt.

Eslicarbazepinacetat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen das Risiko.

Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

Überwachung und Prävention

Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel beitragen, der wiederum fötale Fehlbildungen verursachen kann. Eine Folsäuresubstitution wird daher vor und während der Schwangerschaft

empfohlen. Da die Wirksamkeit der Folsäuresubstitution nicht erwiesen ist, kann eine gezielte vorgeburtliche Diagnose auch solchen Frauen empfohlen werden, die mit Folsäure substituiert werden.

Bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen wurden durch Antiepileptika verursachte Blutgerinnungsstörungen beobachtet. Zur Sicherheit sollte als präventive Maßnahme Vitamin K1 während der letzten Wochen der Schwangerschaft an die Schwangere und anschließend an das Neugeborene verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eslicarbazepinacetat / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten einen Übertritt von Eslicarbazepin in die Muttermilch. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat abgebrochen werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Eslicarbazepinacetat auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, beeinträchtigt sein können. Es sollte diesen Patienten empfohlen werden, auf das Bedienen von Maschinen und das Führen eines Fahrzeugs zu verzichten, bis festgestellt ist, dass ihre Fähigkeiten solche Tätigkeiten auszuführen nicht beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien (Begleittherapie und Monotherapie) wurden 2.434 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen mit Eslicarbazepinacetat behandelt (1.983 Erwachsene und 451 Kinder und Jugendliche) und bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich von leichter bis mäßiger Stärke und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat auf.

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in placebo-kontrollierten Begleittherapie- Studien mit erwachsenen Epilepsie-Patienten und in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen zeigten sich bei weniger als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch aufgeführt.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Zebinix während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum (Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrtheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst	

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesien, Migräne	
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okuläre Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechsellstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme	
Untersuchungen		Gewichts-zunahme	Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Doppelsehen (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), abnorme Koordination (6,7 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 2,7 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin) und Schwindel (30,0 % unter gleichzeitiger Behandlung mit Carbamazepin; 11,5 % ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), siehe Abschnitt 4.5.

PR-Intervall

Die Anwendung von Eslicarbazepinacetat ist mit einer Zunahme im PR-Intervall assoziiert. Mit einer Verlängerung des PR-Intervalls verbundene Nebenwirkungen (z.B. AV Block, Synkope, Bradykardie) können auftreten.

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es gibt Berichte von verminderter Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen (238 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt) kam es bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und 19 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0 %), Schläfrigkeit (8,0 %) und Erbrechen (4,6 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen über die Altersgruppen hinweg vergleichbar. In der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen waren die häufigsten, bei mehr als zwei der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen Diplopie (9,5 %), Schläfrigkeit (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Konvulsion (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %); in der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Schläfrigkeit (7,4 %), Erbrechen (4,2 %), Diplopie (3,2 %) und Müdigkeit (3,2 %). Die Sicherheit von Zebinix bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen.

Das Sicherheitsprofil von Eslicarbazepinacetat war im Allgemeinen zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen vergleichbar; einzige Ausnahmen waren Agitiertheit (häufig, 1,3 %) und Bauchschmerzen (häufig, 2,1 %), die bei Kindern häufiger waren als bei Erwachsenen. Schwindel, Schläfrigkeit, Drehschwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Hautausschlag und Hyponatriämie waren bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (gelegentlich, 0,8 %) wurde nur bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen, die in offenen Verlängerungen der Phase-III-Studie gewonnen wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels und ergaben keine neuen bedenklichen Erkenntnisse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den nach einer Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat zu beobachtenden Symptomen handelt es sich in erster Linie um Symptome des Zentralnervensystems (z. B. Krampfanfälle aller Art, Status epilepticus) und Störungen der Herzfunktion (z. B. Herzrhythmusstörungen). Es ist kein spezielles

Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, ATC-Code: N03AF04

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Allerdings zeigen *in vitro* elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert, deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbindet und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindert.

Pharmakodynamische Wirkung

In nicht klinischen Modellen zur Vorhersage der krampf lösenden Wirkung beim Menschen verhinderte Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten die Entstehung von Krämpfen. Beim Menschen beruht die pharmakologische Aktivität von Eslicarbazepinacetat vor allem auf dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Der Anteil der Studienteilnehmern in der Phase III Studien mit einer Verringerung ≥ 50 % (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19,3 % für Placebo, 20,8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35,3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, Carbamazepin CR) Studie mit 815 randomisierten erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten partiellen epileptischen Anfällen gezeigt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Dosierungen der aktiven Vergleichssubstanz, Carbamazepin CR, betragen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Patienten erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe und nur bei Auftreten eines epileptischen Anfalls wurde die Dosis auf die nächsthöhere Dosis gesteigert. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt (bei 271 Patienten [67,6 %] blieb die Dosis bei 800 mg, 70 Patienten [17,5 %] erhielten eine Dosis von 1.200 mg und 60 Patienten [15,0 %] wurden mit 1.600 mg behandelt). In der primären Wirksamkeitsanalyse, in der Drop-outs als Non-Responder eingestuft wurden, wurden 71,1 % der Studienteilnehmer in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6 % in der Carbamazepin CR-Gruppe während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28 %, 95%-Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Studienteilnehmer und bei 70,3 % der mit Carbamazepin CR behandelten Studienteilnehmer, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine

Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46 %, 95%-Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betragen die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat mit einem zusätzlichen Risikoanstieg nach einem Jahr auf 0,11 für Carbamazepin und 0,19 für Eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit eines Studienabbruchs der Teilnehmer wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin CR.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Umstellung auf Monotherapie wurde in zwei doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien mit 365 erwachsenen Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Anfallsfreiheitsraten während der gesamten 10-wöchigen Monotherapie dauern betragen 7,6 % (1.600 mg) und 8,3 % (1.200 mg) in der einen Studie bzw. 10,0 % (1.600 mg) und 7,4 % (1.200 mg) in der anderen Studie.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten Einzelnebenwirkungen waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung der Monotherapie bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Nur wenige Studienteilnehmer ($N=27$) über 65 Jahre wurden in der Monotherapiestudie mit Eslicarbazepinacetat behandelt.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren ($N=123$) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ($N=304$) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer Erhaltungstherapie dauern von 8 Wochen (Studie 208) bzw. 12 Wochen (Studie 305). Studie 208 umfasste zwei zusätzliche anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II und 2 Jahre in Teil III) und Studie 305 umfasste vier anschließende offene Langzeitverlängerungen (1 Jahr in Teil II, III und IV und 2 Jahre in Teil V). Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag geprüft. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosen konnten je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Im Doppelblindzeitraum der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Studienziel. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungsphase war unter Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p<0,001$) höher als unter Placebo (-13,8 %). 42 Patienten (50,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war signifikant ($p=0,009$).

Im Doppelblindzeitraum der Phase-III-Studie unterschied sich die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber Baseline) zwar von der unter Placebo (-8,6 % gegenüber Baseline), doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,2490$). 41 Patienten (30,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 40 Patienten (31,0 %) in der Placebogruppe wurden als Responder

(≥ 50 %ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,9017$). *Post hoc* wurden für die Phase-III-Studie Subgruppenanalysen nach Altersstrata und Patienten über 6 Jahren sowie nach der Dosis durchgeführt. Bei den Kindern über 6 Jahren wurden 36 Patienten (35,0 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 29 Patienten (30,2 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,4759$); zudem war die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat höher als unter Placebo (-24,4 % gegenüber -10,5 %); der Unterschied von 13,9 % war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,1040$). Insgesamt 39 % der Patienten in Studie 305 wurden bis zur höchstmöglichen Dosis (30 mg/kg/Tag) auftitriert. Bei diesen wurden, wenn die Patienten im Alter von 6 Jahren und jünger nicht berücksichtigt wurden, 14 (48,3 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe bzw. 11 (30,6 %) in der Placebogruppe als Responder eingestuft ($p = 0,1514$). Die Belastbarkeit dieser nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen ist zwar begrenzt; dennoch lassen die Daten auf eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Effektgröße schließen.

In der anschließenden einjährigen offenen Verlängerung (Teil II) der Phase-III-Studie (ITT-Set $N = 225$) betrug die Gesamt-Responderrate 46,7 % (mit einem stetigen Anstieg von 44,9 % [Woche 1-4] auf 57,5 % [Woche > 40]). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit betrug 6,1 (Rückgang von 7,0 [Woche 1-4] auf 4,0 [Woche > 40]), was einer medianen relativen Änderung gegenüber dem Baseline-Zeitraum von -46,7 % entspricht). Die mediane relative Änderung fiel in der Gruppe, die vorher Placebo erhalten hatte, größer aus (-51,4 %) als in der Gruppe, die vorher ESL erhalten hatte (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber dem Baseline-Zeitraum lag bei 14,2 %.

In den anschließenden drei offenen Verlängerungen (ITT-Set $N = 148$) betrug die Gesamt-Responderrate 26,6 % im Vergleich zu Baseline-Teil III–V (das heißt die letzten 4 Wochen von Teil II). Die mediane standardisierte Gesamtanfallshäufigkeit lag bei 2,4 (was einer medianen relativen Änderung gegenüber Baseline-Teil III–V von -22,9 % entspricht). Der mediane relative Gesamttrückgang in Teil I fiel bei Patienten, die mit ESL behandelt wurden, stärker aus (-25,8 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (-16,4 %). Der Gesamtanteil von Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber Baseline-Teil III–V betrug 25,7 %.

Von den 183 Patienten, die Teil I und II der Studie abgeschlossen hatten, wurden 152 Patienten in Teil III eingeschlossen. Von diesen hatten 65 Patienten während des Doppelblindteils der Studie ESL erhalten und 87 Patienten hatten Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) setzten die offene Behandlung mit ESL bis zum Ende von Teil V fort. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie war die Anforderung des Sponsors (30 Patienten in Teil III [19,7 % der Patienten, die in Teil III aufgenommen worden waren], 9 in Teil IV [9,6 % der Patienten, die in Teil IV aufgenommen worden waren] und 43 in Teil V [64,2 % der Patienten, die in Teil V aufgenommen worden waren]).

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen offener, nicht-kontrollierter Daten blieb das Langzeitansprechen auf Eslicarbazepinacetat in den offenen Teilen der Studie insgesamt bestehen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zebinix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Epilepsie mit partiellen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die C_{\max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{\max}) erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden

wurden, mehr als 90 % der Eslicarbazepinacetatdosis entsprach.

Verteilung

Die Bindung von Eslicarbazepin an Plasmaproteine ist relativ niedrig (<40 %) und unabhängig von der Konzentration. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Plasmaproteinbindung nicht in relevanter Weise durch die Anwesenheit von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid beeinflusst wurde. Die Bindung von Warfarin, Diazepam, Digoxin, Phenytoin und Tolbutamid wurde nicht signifikant beeinflusst durch die Anwesenheit von Eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. Seltener Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxcarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Eslicarbazepin ist ein schwacher Induktor für CYP3A4 und wirkt inhibierend auf CYP2C19 (wie in Abschnitt 4.5 dargelegt).

In Studien mit Eslicarbazepin in frischen menschlichen Hepatozyten wurde eine leichte Induktion von UGT1A1 vermittelter Glucuronidierung beobachtet.

Elimination

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf in der unveränderten Form und Glucuronidkonjugatform hauptsächlich renal ausgeschieden. Insgesamt machen Eslicarbazepin und sein Glucuronid mehr als 90 % der im Urin ausgeschiedenen Gesamtmetaboliten aus, wobei ungefähr zwei Drittel in der unveränderten Form und ein Drittel als Glucuronidkonjugat vorliegen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat ist linear und proportional zur Dosis in Bereich von 400-1.200 mg bei gesunden Probanden und Patienten.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Das pharmakokinetische Profil von Eslicarbazepinacetat ist unverändert bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich renal ausgeschieden. Eine Studie an erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen. Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Eslicarbazepinacetat nicht empfohlen. In dieser Altersgruppe ist die intrinsische Aktivität des Eliminationsprozesses noch nicht ausgereift.

Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Eslicarbazepinacetat wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung nach mehreren oralen Dosen untersucht. Eine mäßige Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

Studien mit gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat nicht durch das Geschlecht beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat weitestgehend in Eslicarbazepin biotransformiert. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben nach oraler Gabe in der Regel unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die C_{max} von Eslicarbazepin wird 2 bis 3 Stunden nach Einnahme (t_{max}) erreicht. Es wurde gezeigt, dass sich das Körpergewicht auf Verteilungsvolumen und Clearance auswirkt. Ferner konnte ein gewichtsunabhängiger Einfluss des Alters auf die Eslicarbazepinacetat-Clearance insbesondere in der jüngsten Altersgruppe (2-6 Jahre) nicht ausgeschlossen werden.

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass in der Subgruppe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren Dosierungen von 27,5 mg/kg/Tag bzw. 40 mg/kg/Tag erforderlich sind, um Expositionen zu erreichen, die bei Kindern über 6 Jahren therapeutischen Dosierungen von 20 bzw. 30 mg/kg/Tag entsprechen.

Kinder über 6 Jahren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass zwischen Kindern über 6 Jahren unter 20 bzw. 30 mg/kg/Tag und Erwachsenen unter 800 bzw. 1.200 mg Eslicarbazepinacetat einmal täglich vergleichbare Eslicarbazepin-Expositionen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierversuchen beobachteten unerwünschten Wirkungen traten bei einer Eslicarbazepinexposition auf, die deutlich niedriger war als die klinische Exposition (Eslicarbazepin ist der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit von Eslicarbazepinacetat). Daher wurden aus den Expositionsdaten der Tiermodelle keine Sicherheitsabstände abgeleitet.

Eine Nierentoxizität wurde in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei der Ratte, nicht aber in Studien an Mäusen oder Hunden beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit einer Steigerung der spontanen chronisch progressiven Nephropathie in dieser Tierart.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leber und in der Karzinogenitätsstudie bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Induktion der mikrosomalen Leberenzyme, wobei dieser Effekt bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet wurde.

Studien an juvenilen Tieren

In Studien mit wiederholter Verabreichung an juvenilen Hunden war das Toxizitätsprofil dem bei erwachsenen Tieren beobachteten vergleichbar. In der 10-Monats-Studie wurden bei weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe bei Expositionen unterhalb der klinischen Eslicarbazepin-Expositionen bei Kindern Abnahmen des Knochenmineralgehalts, der Knochenfläche und/oder der Knochenmineraldichte in den Lendenwirbelkörpern und/oder im Femur beobachtet.

Genotoxizitätsstudien mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei weiblichen Ratten beobachtet; in der Fertilitätsstudie bei Mäusen beobachtete Abnahmen der Zahl der Implantationen und lebenden Embryonen können auch auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hinweisen, die Gelbkörperzahl wurde allerdings nicht ausgewertet. Eslicarbazepinacetat war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen, induzierte jedoch bei der Maus Skelettanomalien. Ossifikationsverzögerungen, verminderte Fetengewichte, vermehrt auftretende minderschwere Skelett- und viszerale Anomalien wurden bei maternaltoxischen Dosierungen in Embryotoxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beobachtet. Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in Peri-/Postnatalstudien an Mäusen und Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile v

Xanthangummi (E415)

Macrogolstearat 100

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)

Saccharin-Natrium (E954)

Tutti-Frutti-Aroma, flüssig, künstlich (enthält Maltodextrin, Propylenglycol, natürliche und künstliche Aromastoffe und arabisches Gummi (E414)

Frucht-Aroma zur Maskierung, flüssig, künstlich (enthält Propylenglycol, Wasser und natürliche und künstliche Aromastoffe)

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss aus HDPE mit 200 ml Suspension zum Einnehmen in einer Faltschachtel verpackt. Jede Faltschachtel enthält eine skalierte 10 ml-Spritze aus Polypropylen mit 0,2 ml-Skalierungen sowie einen Flaschenadapter aus Copolymer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21 April 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

BIAL - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 20 oder 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/021 20 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/022 60 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/023

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 200 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 7, 14 oder 28 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 400 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Tabletten
14 Tabletten
28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/001 7 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/002 14 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/003 28 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/004 7 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/005 14 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/006 28 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 400 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 30 oder 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/007 30 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/008 60 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/009 30 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/010 60 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 600 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 600 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

20 Tabletten
30 Tabletten
60 Tabletten
90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/012 20 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/013 30 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/014 60 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/015 90 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/016 20 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/017 30 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/018 60 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/514/019 90 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

zebinix 800 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 800 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für Bündelpackungen (einschliesslich blue box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 180 (2 Packungen mit 90) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/025-026

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 800 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**Umkarton für zwischenpackungen (ohne blue box)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Tabletten. Teil einer Bündelpackung. Nicht einzeln abgeben.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/025-026

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 800 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Umkarton / Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Sulfite.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen

200 ml-Flasche
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (10 ml) (nur auf der äußeren Umhüllung)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Vor Gebrauch gut schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch kann die Suspension zum Einnehmen bis zu 2 Monate lang angewendet werden.

Anbruchsdatum: ---/---/---

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/024

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zebinix 50 mg/ml

(nur auf der äußeren Umhüllung)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
(nur auf der äußeren Umhüllung)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

(nur auf der äußeren Umhüllung)

B. PACKUNGSBEILAGE

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zebinix beachten?
3. Wie ist Zebinix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

Zebinix enthält den Wirkstoff Eslicarbazepinacetat.

Zebinix gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antiepileptika genannt werden. Diese werden eingesetzt zur Behandlung von Epilepsie, einem Zustand bei dem man wiederholte Krämpfe oder Krampfanfälle hat.

Zebinix wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren, die unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

Zebinix wurde Ihnen von Ihrem Arzt gegeben, um die Anzahl der Anfälle zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEBINIX beachten?

Zebinix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eslicarbazepinacetat, gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zebinix einnehmen.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- falls Sie Blasenbildung oder Abschälungen der Haut, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge beobachten. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.
- falls Sie an Verwirrtheit, Verschlimmerung der epileptischen Anfälle oder verringertem Bewusstsein leiden. Dies können Anzeichen für niedrige Salzspiegel im Blut sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Nierenbeschwerden haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis anpassen. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- wenn Sie Leberbeschwerden haben. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, das Veränderungen im EKG (Elektrokardiogramm) - sogenannte PR Intervall Verlängerungen - hervorrufen kann. Falls Sie nicht sicher sind, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel eine solche Wirkung haben, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden, oder eine Herzrhythmusstörung haben.
- wenn Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Einnahme von Zebinix solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zebinix ist erforderlich, um Unfallverletzungen wie Stürze zu vermeiden.

Bei der Einnahme von Zebinix ist besondere Vorsicht erforderlich:

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden.

Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag oder andere Hautprobleme auftreten (siehe Abschnitt 4), beenden Sie die Einnahme von Zebinix und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder bemühen Sie sich sofort um medizinische Hilfe.

Das bei Patienten der Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder Thailänder erhöhte Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen nach einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen lässt sich durch einen Bluttest bestimmen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob bei Ihnen vor Einnahme von Zebinix ein Bluttest erforderlich ist.

Kinder

Zebinix darf nicht bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:

- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.

- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Antidepressiva in Form von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird nicht empfohlen, Zebinix einzunehmen, wenn Sie schwanger sind, da die Auswirkungen von Zebinix auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind nicht bekannt sind.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Empfängnisverhütung absetzen und bevor Sie schwanger werden. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler und Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, insbesondere, wenn mehr als ein Arzneimittel gegen Epilepsie gleichzeitig angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihrem Arzt. Sie sollten die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht abbrechen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Das Absetzen Ihres Arzneimittels ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt kann zu Krampfanfällen führen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ (Antibabypille) beeinträchtigen und sie bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam machen. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der Behandlung mit Zebinix. Wenn die Behandlung mit Zebinix abgebrochen wird, sollten Sie noch weiter bis zum Ende des aktuellen Menstruationszyklus eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie Zebinix während der Schwangerschaft einnehmen, besteht bei Ihrem Baby auch das Risiko von Blutungsproblemen direkt nach der Geburt. Ihr Arzt kann Ihnen und Ihrem Baby ein Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.

Verzichten Sie während der Einnahme von Zebinix darauf zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und schläfrig machen und Ihr Sehvermögen beeinflussen. Falls dies geschieht, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Dosis zu Beginn Ihrer Behandlung

400 mg einmal täglich über ein oder zwei Wochen, bevor auf die Erhaltungsdosis erhöht wird. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie diese Dosis ein oder zwei Wochen einnehmen müssen.

Erhaltungsdosis

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn Sie Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise in Erwägung ziehen, dass Sie von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Falls Sie Nierenfunktionsstörungen haben, werden Sie üblicherweise eine niedrigere Dosis von Zebinix erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Zebinix nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind und Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, ist die Dosis von 1.600 mg für Sie nicht geeignet.

Kinder über 6 Jahren

Dosierung bei Behandlungsbeginn

Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg pro kg Körpergewicht und wird ein oder zwei Wochen lang eingenommen, bevor sie auf die Erhaltungsdosis erhöht wird.

Erhaltungsdosis

Abhängig vom Ansprechen auf Zebinix kann die Dosis im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg pro kg Körpergewicht auf bis zu 30 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene.

Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels, wie z. B. die Suspension zum Einnehmen, sind für Kinder eventuell besser geeignet. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Art der Anwendung

Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, können Sie die Tablette zerstoßen und mit einer geringen Menge Wasser oder Apfelmus vermischen und die gesamte Dosis sofort einnehmen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, besteht bei Ihnen möglicherweise das Risiko für ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen und es kann bei Ihnen zu einer unregelmäßigen oder beschleunigten Herzschlagfolge kommen. Wenden Sie sich sofort

an einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, wenn es bei Ihnen zu einem der genannten Symptome kommt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, holen Sie dies nach sobald Sie sich daran erinnern und fahren wie gewöhnlich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Zebinix nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange Sie Zebinix einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Zebinix beendet werden soll, wird die Dosis üblicherweise allmählich verringert. Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung wie von Ihrem Arzt geraten, abgeschlossen wird, andernfalls können sich Ihre Krankheitsanzeichen verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:

- Blasenbildung oder Abschälungen von Haut und/oder Schleimhäuten, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind:

- Ungeschicktheit
- Allergie
- Verstopfung
- Anfälle

- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur
- Leberbeschwerden (wie zum Beispiel erhöhte Leberenzyme)
- Bluthochdruck oder starker Blutdruckanstieg
- Niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salzspiegel (einschließlich Chlorid) im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen oder rote Augen
- Stürze
- Brandwunden
- Schwaches Gedächtnis oder Vergesslichkeit
- Weinen, sich depressiv, nervös oder verwirrt fühlen, Interessenlosigkeit oder Gefühllosigkeit
- Unfähigkeit zu Sprechen oder zu Schreiben oder gesprochene oder geschriebene Sprache zu verstehen.
- Unruhe
- Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts -Syndrom
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Kribbeln und/oder Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Migräne
- Brennendes Gefühl
- Störung des Tastsinns
- Störungen der Geruchswahrnehmung
- Klingeln im Ohr
- Schwerhörigkeit
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Dunkler Stuhl (Teerstuhl)
- Entzündetes Zahnfleisch oder Zahnschmerzen
- Schwitzen oder trockene Haut
- Juckreiz
- Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Schwächegefühl, Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Gewichtsverlust
- Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschwäche
- Knochenstoffwechselstörung
- Anstieg von Knochenproteinen
- Flush, Kalte Gliedmaßen
- Langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Extreme Müdigkeit
- Sedierung
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht
- Arzneistoff-Toxizität
- Angst.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.
- Rötliche, scheibenartige Hautflecken oder kreisförmige Stellen, häufig mit Blasen in der Mitte, im Bereich des Rumpfes, Hautabschälungen, Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen, rote und geschwollene Augen, denen Fieber und/oder grippeähnliche Symptome vorausgehen können (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse);
- Anfänglich grippeähnliche Symptome, Hautausschlag im Gesicht und dann ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), geschwollene Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bezeichnet);
- Schwere allergische Reaktionen, die Schwellungen von Gesicht, Rachen, Händen, Füßen, Fußgelenken oder Unterschenkeln verursachen;
- Urtikaria (juckender Hautausschlag);
- Lethargie, Verwirrtheit, Muskelzuckungen oder deutliche Verschlechterung von Krampfanfällen (mögliche Symptome eines niedrigen Natriumspiegels im Blut infolge einer unzureichenden ADH-Sekretion).

Die Behandlung mit Zebinix wird mit einer Anomalie im EKG (Elektrokardiogram) in Verbindung gebracht, die als Erhöhung des PR Intervalls bezeichnet wird. In Zusammenhang mit dieser Anomalie im EKG könnten Nebenwirkungen (z.B. Ohnmacht und Verlangsamung des Herzschlags) auftreten.

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung, der Flasche und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält

- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung

Zebinix 200 mg Tabletten sind weiß, länglich und 11 mm lang. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 200' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20 oder 60 Tabletten und in HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss in Faltschachteln mit 60 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal,
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 400 mg Tabletten

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zebinix beachten?
3. Wie ist Zebinix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

Zebinix enthält den Wirkstoff Eslicarbazepinacetat.

Zebinix gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antiepileptika genannt werden. Diese werden eingesetzt zur Behandlung von Epilepsie, einem Zustand bei dem man wiederholte Krämpfe oder Krampfanfälle hat.

Zebinix wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren, die unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

Zebinix wurde Ihnen von Ihrem Arzt gegeben, um die Anzahl der Anfälle zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEBINIX beachten?

Zebinix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eslicarbazepinacetat, gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zebinix einnehmen.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- falls Sie Blasenbildung oder Abschälungen der Haut, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge beobachten. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.
- falls Sie an Verwirrtheit, Verschlimmerung der epileptischen Anfälle oder verringertem Bewusstsein leiden. Dies können Anzeichen für niedrige Salzspiegel im Blut sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Nierenbeschwerden haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis anpassen. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- wenn Sie Leberbeschwerden haben. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, das Veränderungen im EKG (Elektrokardiogramm) - sogenannte PR Intervall Verlängerungen - hervorrufen kann. Falls Sie nicht sicher sind, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel eine solche Wirkung haben, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden, oder eine Herzrhythmusstörung haben.
- wenn Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Einnahme von Zebinix solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zebinix ist erforderlich, um Unfallverletzungen wie Stürze zu vermeiden.

Bei der Einnahme von Zebinix ist besondere Vorsicht erforderlich:

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden.

Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag oder andere Hautprobleme auftreten (siehe Abschnitt 4), beenden Sie die Einnahme von Zebinix und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder bemühen Sie sich sofort um medizinische Hilfe.

Das bei Patienten der Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder Thailänder erhöhte Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen nach einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen lässt sich durch einen Bluttest bestimmen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob bei Ihnen vor Einnahme von Zebinix ein Bluttest erforderlich ist.

Kinder

Zebinix darf nicht bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:

- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt

auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.

- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Antidepressiva in Form von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird nicht empfohlen, Zebinix einzunehmen, wenn Sie schwanger sind, da die Auswirkungen von Zebinix auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind nicht bekannt sind.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Empfängnisverhütung absetzen und bevor Sie schwanger werden. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler und Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, insbesondere, wenn mehr als ein Arzneimittel gegen Epilepsie gleichzeitig angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihrem Arzt. Sie sollten die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht abbrechen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Das Absetzen Ihres Arzneimittels ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt kann zu Krampfanfällen führen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ (Antibabypille) beeinträchtigen und sie bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam machen. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der Behandlung mit Zebinix. Wenn die Behandlung mit Zebinix abgebrochen wird, sollten Sie noch weiter bis zum Ende des aktuellen Menstruationszyklus eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie Zebinix während der Schwangerschaft einnehmen, besteht bei Ihrem Baby auch das Risiko von Blutungsproblemen direkt nach der Geburt. Ihr Arzt kann Ihnen und Ihrem Baby ein Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.

Verzichten Sie während der Einnahme von Zebinix darauf zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und schläfrig machen und Ihr Sehvermögen beeinflussen. Falls dies geschieht, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Dosis zu Beginn Ihrer Behandlung

400 mg einmal täglich über ein oder zwei Wochen, bevor auf die Erhaltungsdosis erhöht wird. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie diese Dosis ein oder zwei Wochen einnehmen müssen.

Erhaltungsdosis

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn Sie Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise in Erwägung ziehen, dass Sie von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Falls Sie Nierenfunktionsstörungen haben, werden Sie üblicherweise eine niedrigere Dosis von Zebinix erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Zebinix nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind und Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, ist die Dosis von 1.600 mg für Sie nicht geeignet.

Kinder über 6 Jahren

Dosierung bei Behandlungsbeginn

Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg pro kg Körpergewicht und wird ein oder zwei Wochen lang eingenommen, bevor sie auf die Erhaltungsdosis erhöht wird.

Erhaltungsdosis

Abhängig vom Ansprechen auf Zebinix kann die Dosis im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg pro kg Körpergewicht auf bis zu 30 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene.

Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels, wie z. B. die Suspension zum Einnehmen, sind für Kinder eventuell besser geeignet. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Art der Anwendung

Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, können Sie die Tablette zerstoßen und mit einer geringen Menge Wasser oder Apfelsaft vermischen und die gesamte Dosis sofort einnehmen.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette wenn Sie Schwierigkeiten haben, diese im Ganzen zu schlucken.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, besteht bei Ihnen möglicherweise das Risiko für ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen und es kann bei Ihnen zu einer unregelmäßigen oder beschleunigten Herzschlagfolge kommen. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, wenn es bei Ihnen zu einem der genannten

Symptome kommt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, holen Sie dies nach sobald Sie sich daran erinnern und fahren wie gewöhnlich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Zebinix nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange Sie Zebinix einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Zebinix beendet werden soll, wird die Dosis üblicherweise allmählich verringert. Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung wie von Ihrem Arzt geraten, abgeschlossen wird, andernfalls können sich Ihre Krankheitsanzeichen verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:

- Blasenbildung oder Abschälungen von Haut und/oder Schleimhäuten, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind:

- Ungeschicktheit
- Allergie
- Verstopfung
- Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter

Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur

- Leberbeschwerden (wie zum Beispiel erhöhte Leberenzyme)
- Bluthochdruck oder starker Blutdruckanstieg
- Niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salzspiegel (einschließlich Chlorid) im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen oder rote Augen
- Stürze
- Brandwunden
- Schwaches Gedächtnis oder Vergesslichkeit
- Weinen, sich depressiv, nervös oder verwirrt fühlen, Interessenlosigkeit oder Gefühllosigkeit
- Unfähigkeit zu Sprechen oder zu Schreiben oder gesprochene oder geschriebene Sprache zu verstehen.
- Unruhe
- Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts -Syndrom
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Kribbeln und/oder Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Migräne
- Brennendes Gefühl
- Störung des Tastsinns
- Störungen der Geruchswahrnehmung –
- Klingeln im Ohr
- Schwerhörigkeit
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Dunkler Stuhl (Teerstuhl)
- Entzündetes Zahnfleisch oder Zahnschmerzen
- Schwitzen oder trockene Haut
- Juckreiz
- Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Schwächegefühl, Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Gewichtsverlust
- Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschwäche
- Knochenstoffwechselstörung
- Anstieg von Knochenproteinen
- Flush, Kalte Gliedmaßen
- Langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Extreme Müdigkeit
- Sedierung
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht.
- Arzneistoff-Toxizität
- Angst.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten)

nicht abschätzbar) sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.
- Rötliche, scheibenartige Hautflecken oder kreisförmige Stellen, häufig mit Blasen in der Mitte, im Bereich des Rumpfes, Hautabschälungen, Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen, rote und geschwollene Augen, denen Fieber und/oder grippeähnliche Symptome vorausgehen können (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse);
- Anfänglich grippeähnliche Symptome, Hautausschlag im Gesicht und dann ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), geschwollene Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bezeichnet);
- Schwere allergische Reaktionen, die Schwellungen von Gesicht, Rachen, Händen, Füßen, Fußgelenken oder Unterschenkeln verursachen;
- Urtikaria (juckender Hautausschlag);
- Lethargie, Verwirrtheit, Muskelzuckungen oder deutliche Verschlechterung von Krampfanfällen (mögliche Symptome eines niedrigen Natriumspiegels im Blut infolge einer unzureichenden ADH-Sekretion).

Die Behandlung mit Zebinix wird mit einer Anomalie im EKG (Elektrokardiogram) in Verbindung gebracht, die als Erhöhung des PR Intervalls bezeichnet wird. In Zusammenhang mit dieser Anomalie im EKG könnten Nebenwirkungen (z.B. Ohnmacht und Verlangsamung des Herzschlags) auftreten.

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält

- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung

Zebinix 400 mg Tabletten sind weiß, rund, bikonvex und haben einen Durchmesser von 11 mm . Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 400' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 7, 14 oder 28 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal,
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland
Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland
Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige
Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 600 mg Tabletten

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zebinix beachten?
3. Wie ist Zebinix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

Zebinix enthält den Wirkstoff Eslicarbazepinacetat.

Zebinix gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antiepileptika genannt werden. Diese werden eingesetzt zur Behandlung von Epilepsie, einem Zustand bei dem man wiederholte Krämpfe oder Krampfanfälle hat.

Zebinix wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren, die unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

Zebinix wurde Ihnen von Ihrem Arzt gegeben, um die Anzahl der Anfälle zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEBINIX beachten?

Zebinix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eslicarbazepinacetat, gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zebinix einnehmen.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- falls Sie Blasenbildung oder Abschälungen der Haut, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge beobachten. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.
- falls Sie an Verwirrtheit, Verschlimmerung der epileptischen Anfälle oder verringertem Bewusstsein leiden. Dies können Anzeichen für niedrige Salzspiegel im Blut sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Nierenbeschwerden haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis anpassen. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- wenn Sie Leberbeschwerden haben. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, das Veränderungen im EKG (Elektrokardiogramm) - sogenannte PR Intervall Verlängerungen - hervorrufen kann. Falls Sie nicht sicher sind, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel eine solche Wirkung haben, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden, oder eine Herzrhythmusstörung haben.
- wenn Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Einnahme von Zebinix solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zebinix ist erforderlich, um Unfallverletzungen wie Stürze zu vermeiden.

Bei der Einnahme von Zebinix ist besondere Vorsicht erforderlich:

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden.

Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag oder andere Hautprobleme auftreten (siehe Abschnitt 4), beenden Sie die Einnahme von Zebinix und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder bemühen Sie sich sofort um medizinische Hilfe.

Das bei Patienten der Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder Thailänder erhöhte Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen nach einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen lässt sich durch einen Bluttest bestimmen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob bei Ihnen vor Einnahme von Zebinix ein Bluttest erforderlich ist.

Kinder

Zebinix darf nicht bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:

- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.

- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Antidepressiva in Form von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird nicht empfohlen, Zebinix einzunehmen, wenn Sie schwanger sind, da die Auswirkungen von Zebinix auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind nicht bekannt sind.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Empfängnisverhütung absetzen und bevor Sie schwanger werden. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler und Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, insbesondere, wenn mehr als ein Arzneimittel gegen Epilepsie gleichzeitig angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihrem Arzt. Sie sollten die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht abbrechen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Das Absetzen Ihres Arzneimittels ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt kann zu Krampfanfällen führen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ (Antibabypille) beeinträchtigen und sie bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam machen. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der Behandlung mit Zebinix. Wenn die Behandlung mit Zebinix abgebrochen wird, sollten Sie noch weiter bis zum Ende des aktuellen Menstruationszyklus eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie Zebinix während der Schwangerschaft einnehmen, besteht bei Ihrem Baby auch das Risiko von Blutungsproblemen direkt nach der Geburt. Ihr Arzt kann Ihnen und Ihrem Baby ein Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.

Verzichten Sie während der Einnahme von Zebinix darauf zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und schläfrig machen und Ihr Sehvermögen beeinflussen. Falls dies geschieht, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Dosis zu Beginn Ihrer Behandlung

400 mg einmal täglich über ein oder zwei Wochen, bevor auf die Erhaltungsdosis erhöht wird. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie diese Dosis ein oder zwei Wochen einnehmen müssen.

Erhaltungsdosis

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn Sie Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise in Erwägung ziehen, dass Sie von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Falls Sie Nierenfunktionsstörungen haben, werden Sie üblicherweise eine niedrigere Dosis von Zebinix erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Zebinix nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind und Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, ist die Dosis von 1.600 mg für Sie nicht geeignet.

Kinder über 6 Jahren

Dosierung bei Behandlungsbeginn

Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg pro kg Körpergewicht und wird ein oder zwei Wochen lang eingenommen, bevor sie auf die Erhaltungsdosis erhöht wird.

Erhaltungsdosis

Abhängig vom Ansprechen auf Zebinix kann die Dosis im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg pro kg Körpergewicht auf bis zu 30 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene.

Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels, wie z. B. die Suspension zum Einnehmen, sind für Kinder eventuell besser geeignet. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Art der Anwendung

Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, können Sie die Tablette zerstoßen und mit einer geringen Menge Wasser oder Apfelmus vermischen und die gesamte Dosis sofort einnehmen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, besteht bei Ihnen möglicherweise das Risiko für ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen und es kann bei Ihnen zu einer unregelmäßigen oder beschleunigten Herzschlagfolge kommen. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, wenn es bei Ihnen zu einem der genannten Symptome kommt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, holen Sie dies nach sobald Sie sich daran erinnern und fahren wie gewöhnlich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Zebinix nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange Sie Zebinix einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Zebinix beendet werden soll, wird die Dosis üblicherweise allmählich verringert. Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung wie von Ihrem Arzt geraten, abgeschlossen wird, andernfalls können sich Ihre Krankheitsanzeichen verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:

- Blasenbildung oder Abschälungen von Haut und/oder Schleimhäuten, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind:

- Ungeschicktheit
- Allergie
- Verstopfung
- Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur

- Leberbeschwerden (wie zum Beispiel erhöhte Leberenzyme)
- Bluthochdruck oder starker Blutdruckanstieg
- Niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salzspiegel (einschließlich Chlorid) im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen oder rote Augen
- Stürze
- Brandwunden
- Schwaches Gedächtnis oder Vergesslichkeit
- Weinen, sich depressiv, nervös oder verwirrt fühlen, Interessenlosigkeit oder Gefühllosigkeit
- Unfähigkeit zu Sprechen oder zu Schreiben oder gesprochene oder geschriebene Sprache zu verstehen.
- Unruhe
- Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts -Syndrom
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Kribbeln und/oder Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Migräne
- Brennendes Gefühl
- Störung des Tastsinns
- Störungen der Geruchswahrnehmung
- Klingeln im Ohr
- Schwerhörigkeit
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Dunkler Stuhl (Teerstuhl)
- Entzündetes Zahnfleisch oder Zahnschmerzen
- Schwitzen oder trockene Haut
- Juckreiz
- Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Schwächegefühl, Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Gewichtsverlust
- Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschwäche
- Knochenstoffwechselstörung
- Anstieg von Knochenproteinen
- Flush, Kalte Gliedmaßen
- Langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Extreme Müdigkeit
- Sedierung
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht
- Arzneistoff-Toxizität
- Angst.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen

erhöht

- Starke Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.
- Rötliche, scheibenartige Hautflecken oder kreisförmige Stellen, häufig mit Blasen in der Mitte, im Bereich des Rumpfes, Hautabschälungen, Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen, rote und geschwollene Augen, denen Fieber und/oder grippeähnliche Symptome vorausgehen können (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse);
- Anfänglich grippeähnliche Symptome, Hautausschlag im Gesicht und dann ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), geschwollene Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bezeichnet);
- Schwere allergische Reaktionen, die Schwellungen von Gesicht, Rachen, Händen, Füßen, Fußgelenken oder Unterschenkeln verursachen;
- Urtikaria (juckender Hautausschlag);
- Lethargie, Verwirrtheit, Muskelzuckungen oder deutliche Verschlechterung von Krampfanfällen (mögliche Symptome eines niedrigen Natriumspiegels im Blut infolge einer unzureichenden ADH-Sekretion).

Die Behandlung mit Zebinix wird mit einer Anomalie im EKG (Elektrokardiogramm) in Verbindung gebracht, die als Erhöhung des PR Intervalls bezeichnet wird. In Zusammenhang mit dieser Anomalie im EKG könnten Nebenwirkungen (z.B. Ohnmacht und Verlangsamung des Herzschlags) auftreten.

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung, der Flasche und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält

- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung

Zebinix 600 mg Tabletten sind weiß, länglich und 17,3 mm lang. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 600' eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 30 oder 60 Tabletten und in HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal,
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland
Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland
Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige
Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 800 mg Tabletten

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zebinix beachten?
3. Wie ist Zebinix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

Zebinix enthält den Wirkstoff Eslicarbazepinacetat.

Zebinix gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antiepileptika genannt werden. Diese werden eingesetzt zur Behandlung von Epilepsie, einem Zustand bei dem man wiederholte Krämpfe oder Krampfanfälle hat.

Zebinix wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren, die unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

Zebinix wurde Ihnen von Ihrem Arzt gegeben, um die Anzahl der Anfälle zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEBINIX beachten?

Zebinix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eslicarbazepinacetat, gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zebinix einnehmen.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- falls Sie Blasenbildung oder Abschälungen der Haut, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge beobachten. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.
- falls Sie an Verwirrtheit, Verschlimmerung der epileptischen Anfälle oder verringertem Bewusstsein leiden. Dies können Anzeichen für niedrige Salzspiegel im Blut sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Nierenbeschwerden haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis anpassen. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- wenn Sie Leberbeschwerden haben. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, das Veränderungen im EKG (Elektrokardiogramm) - sogenannte PR Intervall Verlängerungen - hervorrufen kann. Falls Sie nicht sicher sind, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel eine solche Wirkung haben, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden, oder eine Herzrhythmusstörung haben.
- wenn Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Einnahme von Zebinix solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zebinix ist erforderlich, um Unfallverletzungen wie Stürze zu vermeiden.

Bei der Einnahme von Zebinix ist besondere Vorsicht erforderlich:

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden.

Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag oder andere Hautprobleme auftreten (siehe Abschnitt 4), beenden Sie die Einnahme von Zebinix und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder bemühen Sie sich sofort um medizinische Hilfe.

Das bei Patienten der Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder Thailänder erhöhte Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen nach einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen lässt sich durch einen Bluttest bestimmen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob bei Ihnen vor Einnahme von Zebinix ein Bluttest erforderlich ist.

Kinder

Zebinix darf nicht bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:

- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.

- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Antidepressiva in Form von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird nicht empfohlen, Zebinix einzunehmen, wenn Sie schwanger sind, da die Auswirkungen von Zebinix auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind nicht bekannt sind.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Empfängnisverhütung absetzen und bevor Sie schwanger werden. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler und Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, insbesondere, wenn mehr als ein Arzneimittel gegen Epilepsie gleichzeitig angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihrem Arzt. Sie sollten die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht abbrechen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Das Absetzen Ihres Arzneimittels ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt kann zu Krampfanfällen führen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ (Antibabypille) beeinträchtigen und sie bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam machen. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der Behandlung mit Zebinix. Wenn die Behandlung mit Zebinix abgebrochen wird, sollten Sie noch weiter bis zum Ende des aktuellen Menstruationszyklus eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie Zebinix während der Schwangerschaft einnehmen, besteht bei Ihrem Baby auch das Risiko von Blutungsproblemen direkt nach der Geburt. Ihr Arzt kann Ihnen und Ihrem Baby ein Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.

Verzichten Sie während der Einnahme von Zebinix darauf zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und schläfrig machen und Ihr Sehvermögen beeinflussen. Falls dies geschieht, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Dosis zu Beginn Ihrer Behandlung

400 mg einmal täglich über ein oder zwei Wochen, bevor auf die Erhaltungsdosis erhöht wird. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie diese Dosis ein oder zwei Wochen einnehmen müssen.

Erhaltungsdosis

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn Sie Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise in Erwägung ziehen, dass Sie von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Falls Sie Nierenfunktionsstörungen haben, werden Sie üblicherweise eine niedrigere Dosis von Zebinix erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Zebinix nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind und Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, ist die Dosis von 1.600 mg für Sie nicht geeignet.

Kinder über 6 Jahren

Dosierung bei Behandlungsbeginn

Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg pro kg Körpergewicht und wird ein oder zwei Wochen lang eingenommen, bevor sie auf die Erhaltungsdosis erhöht wird.

Erhaltungsdosis

Abhängig vom Ansprechen auf Zebinix kann die Dosis im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg pro kg Körpergewicht auf bis zu 30 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene.

Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels, wie z. B. die Suspension zum Einnehmen, sind für Kinder eventuell besser geeignet. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Art der Anwendung

Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, können Sie die Tablette zerstoßen und mit einer geringen Menge Wasser oder Apfelmus vermischen und die gesamte Dosis sofort einnehmen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, besteht bei Ihnen möglicherweise das Risiko für ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen und es kann bei Ihnen zu einer unregelmäßigen oder beschleunigten Herzschlagfolge kommen. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, wenn es bei Ihnen zu einem der genannten Symptome kommt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, holen Sie dies nach sobald Sie sich daran erinnern und fahren wie gewöhnlich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Zebinix nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange Sie Zebinix einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Zebinix beendet werden soll, wird die Dosis üblicherweise allmählich verringert. Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung wie von Ihrem Arzt geraten, abgeschlossen wird, andernfalls können sich Ihre Krankheitsanzeichen verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:

- Blasenbildung oder Abschälungen von Haut und/oder Schleimhäuten, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind:

- Ungeschicktheit
- Allergie
- Verstopfung
- Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur

- Leberbeschwerden (wie zum Beispiel erhöhte Leberenzyme)
- Bluthochdruck oder starker Blutdruckanstieg
- Niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salzspiegel (einschließlich Chlorid) im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen oder rote Augen
- Stürze
- Brandwunden
- Schwaches Gedächtnis oder Vergesslichkeit
- Weinen, sich depressiv, nervös oder verwirrt fühlen, Interessenlosigkeit oder Gefühllosigkeit
- Unfähigkeit zu Sprechen oder zu Schreiben oder gesprochene oder geschriebene Sprache zu verstehen.
- Unruhe
- Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts -Syndrom
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Kribbeln und/oder Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Migräne
- Brennendes Gefühl
- Störung des Tastsinns
- Störungen der Geruchswahrnehmung
- Klingeln im Ohr
- Schwerhörigkeit
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Dunkler Stuhl (Teerstuhl)
- Entzündetes Zahnfleisch oder Zahnschmerzen
- Schwitzen oder trockene Haut
- Juckreiz
- Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Schwächegefühl, Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Gewichtsverlust
- Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschwäche
- Knochenstoffwechselstörung
- Anstieg von Knochenproteinen
- Flush, Kalte Gliedmaßen
- Langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Extreme Müdigkeit
- Sedierung
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht
- Arzneistoff-Toxizität
- Angst.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen

erhöht

- Starke Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.
- Rötliche, scheibenartige Hautflecken oder kreisförmige Stellen, häufig mit Blasen in der Mitte, im Bereich des Rumpfes, Hautabschälungen, Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen, rote und geschwollene Augen, denen Fieber und/oder grippeähnliche Symptome vorausgehen können (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse);
- Anfänglich grippeähnliche Symptome, Hautausschlag im Gesicht und dann ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), geschwollene Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bezeichnet);
- Schwere allergische Reaktionen, die Schwellungen von Gesicht, Rachen, Händen, Füßen, Fußgelenken oder Unterschenkeln verursachen;
- Urtikaria (juckender Hautausschlag);
- Lethargie, Verwirrtheit, Muskelzuckungen oder deutliche Verschlechterung von Krampfanfällen (mögliche Symptome eines niedrigen Natriumspiegels im Blut infolge einer unzureichenden ADH-Sekretion).

Die Behandlung mit Zebinix wird mit einer Anomalie im EKG (Elektrokardiogramm) in Verbindung gebracht, die als Erhöhung des PR Intervalls bezeichnet wird. In Zusammenhang mit dieser Anomalie im EKG könnten Nebenwirkungen (z.B. Ohnmacht und Verlangsamung des Herzschlags) auftreten.

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung, der Flasche und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält

- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung

Zebinix 800 mg Tabletten sind weiß, länglich und 19 mm lang. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 800' eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten oder als Bündelpackung mit 180 (2x90) Tabletten, und in HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal,
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland
Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland
Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige
Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zebinix beachten?
3. Wie ist Zebinix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

Zebinix enthält den Wirkstoff Eslicarbazepinacetat.

Zebinix gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antiepileptika genannt werden. Diese werden eingesetzt zur Behandlung von Epilepsie, einem Zustand bei dem man wiederholte Krämpfe oder Krampfanfälle hat.

Zebinix wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren, die unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

Zebinix wurde Ihnen von Ihrem Arzt gegeben, um die Anzahl der Anfälle zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEBINIX beachten?

Zebinix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eslicarbazepinacetat, gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zebinix einnehmen.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- falls Sie Blasenbildung oder Abschälungen der Haut, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge beobachten. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.
- falls Sie an Verwirrtheit, Verschlimmerung der epileptischen Anfälle oder verringertem Bewusstsein leiden. Dies können Anzeichen für niedrige Salzspiegel im Blut sein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Nierenbeschwerden haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis anpassen. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- wenn Sie Leberbeschwerden haben. Zebinix wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, das Veränderungen im EKG (Elektrokardiogramm) - sogenannte PR Intervall Verlängerungen - hervorrufen kann. Falls Sie nicht sicher sind, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel eine solche Wirkung haben, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden, oder eine Herzrhythmusstörung haben.
- wenn Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Einnahme von Zebinix solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zebinix ist erforderlich, um Unfallverletzungen wie Stürze zu vermeiden.

Bei der Einnahme von Zebinix ist besondere Vorsicht erforderlich:

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Erfahrungen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet worden.

Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag oder andere Hautprobleme auftreten (siehe Abschnitt 4), beenden Sie die Einnahme von Zebinix und kontaktieren Sie Ihren Arzt oder bemühen Sie sich sofort um medizinische Hilfe.

Das bei Patienten der Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder Thailänder erhöhte Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen nach einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen lässt sich durch einen Bluttest bestimmen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob bei Ihnen vor Einnahme von Zebinix ein Bluttest erforderlich ist.

Kinder

Zebinix darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:

- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.

- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Antidepressiva in Form von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird nicht empfohlen, Zebinix einzunehmen, wenn Sie schwanger sind, da die Auswirkungen von Zebinix auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind nicht bekannt sind.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Empfängnisverhütung absetzen und bevor Sie schwanger werden. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler und Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, insbesondere, wenn mehr als ein Arzneimittel gegen Epilepsie gleichzeitig angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihrem Arzt. Sie sollten die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht abbrechen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Das Absetzen Ihres Arzneimittels ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt kann zu Krampfanfällen führen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ (Antibabypille) beeinträchtigen und sie bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam machen. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der Behandlung mit Zebinix. Wenn die Behandlung mit Zebinix abgebrochen wird, sollten Sie noch weiter bis zum Ende des aktuellen Menstruationszyklus eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie Zebinix während der Schwangerschaft einnehmen, besteht bei Ihrem Baby auch das Risiko von Blutungsproblemen direkt nach der Geburt. Ihr Arzt kann Ihnen und Ihrem Baby ein Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.

Verzichten Sie während der Einnahme von Zebinix darauf zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und schläfrig machen und Ihr Sehvermögen beeinflussen. Falls dies geschieht, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Zebinix enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218) und Sulfite

Zebinix Suspension zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), das allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann und Sulfite, die in seltenen Fällen

schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus) hervorrufen können.

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Dosis zu Beginn Ihrer Behandlung

400 mg einmal täglich über ein oder zwei Wochen, bevor auf die Erhaltungsdosis erhöht wird. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie diese Dosis ein oder zwei Wochen einnehmen müssen.

Erhaltungsdosis

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn Sie Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise in Erwägung ziehen, dass Sie von einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich profitieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Falls Sie Nierenfunktionsstörungen haben, werden Sie üblicherweise eine niedrigere Dosis von Zebinix erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Zebinix nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind und Zebinix alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, ist die Dosis von 1.600 mg für Sie nicht geeignet.

Kinder über 6 Jahren

Dosierung bei Behandlungsbeginn

Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg pro kg Körpergewicht und wird ein oder zwei Wochen lang eingenommen, bevor sie auf die Erhaltungsdosis erhöht wird.

Erhaltungsdosis

Abhängig vom Ansprechen auf Zebinix kann die Dosis im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg pro kg Körpergewicht auf bis zu 30 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht ab 60 kg erhalten dieselbe Dosierung wie Erwachsene.

Art der Anwendung

Zebinix ist zum Einnehmen.

Zebinix Suspension zum Einnehmen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

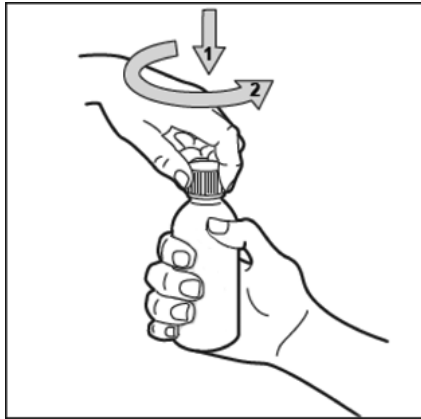
Vor Gebrauch gut schütteln.

Verwenden Sie zur Einnahme Ihres Arzneimittels stets die mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

Hinweise zur Anwendung:

Schritt 1. Nehmen Sie die Flasche, die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Flaschenadapter aus dem Umkarton.

Schritt 2. Schütteln Sie die Flasche mindestens 10 Sekunden lang und schrauben Sie anschließend den kindergesicherten Verschluss ab, indem Sie ihn herunterdrücken und gegen den Uhrzeigersinn (nach links) drehen.

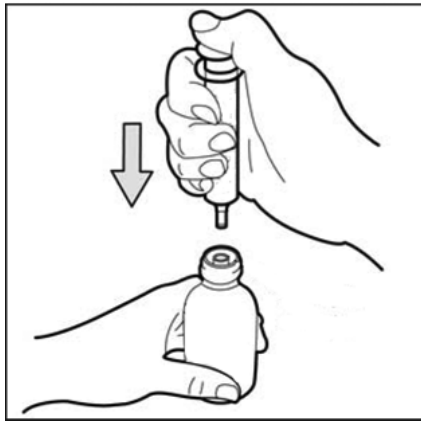


Schritt 3. Führen Sie den Flaschenadapter in die Flaschenhalsöffnung ein. Um einen festen Sitz zu gewährleisten, müssen Sie eventuell etwas Druck anwenden. Sobald der Flaschenadapter eingesetzt ist, darf er nicht wieder von der Flasche entfernt werden. Die Flasche lässt sich mit dem Verschluss auch bei eingesetztem Flaschenadapter wieder verschließen.



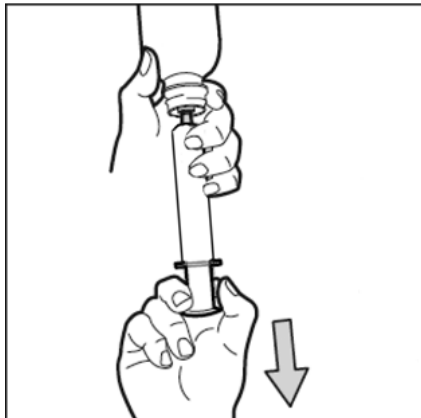
Schritt 4. Zur leichteren Dosierung schieben Sie den Kolben in der Applikationsspritze zur gewünschten Entnahmemenge. Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze in die Öffnung des Flaschenadapters ein, während Sie die Flasche senkrecht halten. Drücken Sie den Kolben bis zum

Anschlag nach unten. Dadurch entsteht in der Flasche ein Druck, welcher bei der Dosierung der Suspension hilft, indem er die Suspension aus der Flasche in die Applikationsspritze drückt.

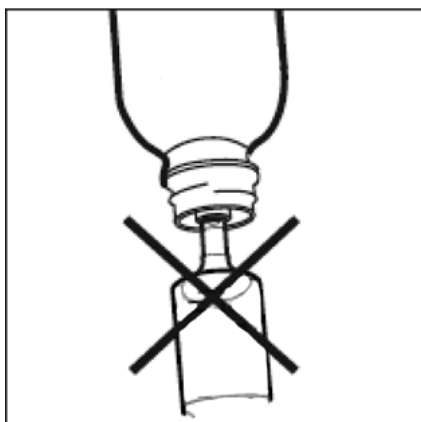


Schritt 5: Halten Sie die Applikationsspritze fest auf der Flasche und drehen Sie die Flasche mit der Unterseite nach oben.

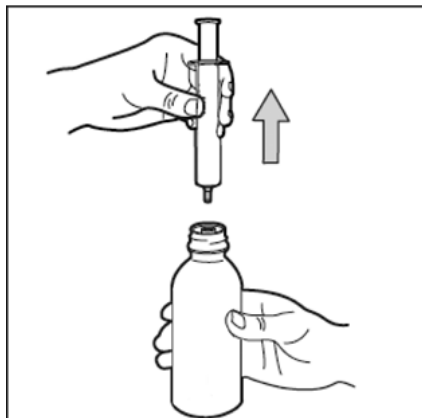
Ziehen Sie den Kolben der Applikationsspritze vorsichtig bis zum gewünschten Entnahmevolumen nach unten.



Schritt 6: Wenn in der Applikationsspritze Luftblasen zu sehen sind, drücken Sie den Kolben gerade so weit nach oben, dass alle großen Luftblasen vollständig herausgeschoben werden. Ziehen Sie den Kolben dann bis zur von Ihrem Arzt verordneten Dosis wieder vorsichtig nach unten.



Schritt 7. Drehen Sie die Flasche wieder in die Ausgangsposition zurück und ziehen Sie die Applikationsspritze aus der Flasche ganz heraus. Achten Sie darauf, dass Sie beim Herausziehen der Applikationsspritze aus der Flasche den Kolben nicht an unten drücken.



Schritt 8. Schrauben Sie den Verschluss im Uhrzeigersinn (nach rechts) wieder auf die Flasche.



Schritt 9. Führen Sie die Applikationsspritze in den Mund in Richtung Wangeninnenseite ein. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, um Zebinix in den Mund abzugeben.

Schritt 10: Spülen Sie die leere Applikationsspritze nach jeder Anwendung in einem Glas mit sauberem Wasser aus. Wiederholen Sie diesen Reinigungsschritt dreimal. Bewahren Sie die Flasche und die Applikationsspritze bis zur nächsten Anwendung zusammen im Umkarton auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, besteht bei Ihnen möglicherweise das Risiko für ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen und es kann bei Ihnen zu einer unregelmäßigen oder beschleunigten Herzschlagfolge kommen. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, wenn es bei Ihnen zu einem der genannten Symptome kommt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und fahren wie gewöhnlich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zebinix abbrechen

Brechen Sie die Einnahme der Suspension zum Einnehmen nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange Sie Zebinix

einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Zebinix beendet werden soll, wird die Dosis üblicherweise allmählich verringert. Es ist wichtig, dass Ihre Behandlung wie von Ihrem Arzt geraten, abgeschlossen wird, andernfalls können sich Ihre Krankheitsanzeichen verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:

- Blasenbildung oder Abschälungen von Haut und/oder Schleimhäuten, Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Augenlider, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Blutttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie)
- Gewichtszunahme.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind:

- Ungeschicktheit
- Allergie
- Verstopfung
- Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur
- Leberbeschwerden (wie zum Beispiel erhöhte Leberenzyme)
- Bluthochdruck oder starker Blutdruckanstieg
- Niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Blutttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salzspiegel (einschließlich Chlorid) im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen oder rote Augen

- Stürze
- Brandwunden
- Schwaches Gedächtnis oder Vergesslichkeit
- Weinen, sich depressiv, nervös oder verwirrt fühlen, Interessenlosigkeit oder Gefühllosigkeit
- Unfähigkeit zu Sprechen oder zu Schreiben oder gesprochene oder geschriebene Sprache zu verstehen.
- Unruhe
- Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts -Syndrom
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Kribbeln und/oder Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Migräne
- Brennendes Gefühl
- Störung des Tastsinns
- Störungen der Geruchswahrnehmung
- Klingeln im Ohr
- Schwerhörigkeit
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Dunkler Stuhl (Teerstuhl)
- Entzündetes Zahnfleisch oder Zahnschmerzen
- Schwitzen oder trockene Haut
- Juckreiz
- Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Schwächegefühl, Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Gewichtsverlust
- Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschwäche
- Knochenstoffwechselstörung
- Anstieg von Knochenproteinen
- Flush, Kalte Gliedmaßen
- Langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Extreme Müdigkeit
- Sedierung
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht
- Arzneistoff-Toxizität
- Angst.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.
- Rötliche, scheibenartige Hautflecken oder kreisförmige Stellen, häufig mit Blasen in der Mitte, im Bereich des Rumpfes, Hautabschälungen, Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase,

Genitalien und Augen, rote und geschwollene Augen, denen Fieber und/oder grippeähnliche Symptome vorausgehen können (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse);

- Anfänglich grippeähnliche Symptome, Hautausschlag im Gesicht und dann ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), geschwollene Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bezeichnet);
- Schwere allergische Reaktionen, die Schwellungen von Gesicht, Rachen, Händen, Füßen, Fußgelenken oder Unterschenkeln verursachen;
- Urtikaria (juckender Hautausschlag);
- Lethargie, Verwirrtheit, Muskelzuckungen oder deutliche Verschlechterung von Krampfanfällen (mögliche Symptome eines niedrigen Natriumspiegels im Blut infolge einer unzureichenden ADH-Sekretion).

Die Behandlung mit Zebinix wird mit einer Anomalie im EKG (Elektrokardiogram) in Verbindung gebracht, die als Erhöhung des PR Intervalls bezeichnet wird. In Zusammenhang mit dieser Anomalie im EKG könnten Nebenwirkungen (z.B. Ohnmacht und Verlangsamung des Herzschlags) auftreten.

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Anbruch der Flasche dürfen Sie den Inhalt höchstens 2 Monate lang verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält

- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Eslicarbazepinacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Xanthangummi (E415), Macrogolstearat 100, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Saccharin-Natrium (E954), Tutti-Frutti-Aroma, flüssig, künstlich (enthält Maltodextrin, Propylenglycol, natürliche und künstliche Aromastoffe und

arabisches Gummi (E414)), Frucht-Aroma zur Maskierung, flüssig, künstlich (enthält Propylenglycol, Wasser und natürliche und künstliche Aromastoffe) und gereinigtes Wasser.

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung

Zebinix 50 mg/ml ist eine fast weiße bis weiße Suspension zum Einnehmen.

Die Suspension zum Einnehmen ist in Braunglas-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss aus HDPE mit 200 ml Suspension zum Einnehmen in einer Faltschachtel verpackt. Jede Faltschachtel enthält eine skalierte 10 ml-Spritze aus Polypropylen mit 0,2-ml-Skalierungen sowie einen Flaschenadapter aus Copolymer.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal,
Tel.-Nr.: +351 22 986 61 00
Fax-Nr.: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland
Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland
Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige
Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE
ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Eslicarbazepinacetat (ESL) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

SIADH-ähnliches Syndrom

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zum Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder SIADH-ähnlichen Syndrom – es gab zwei Fälle mit einem wahrscheinlichen Zusammenhang und 13 Fälle mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit ESL – ist der PRAC der Ansicht, dass die Produktinformation entsprechend aktualisiert werden sollte. Der vorgeschlagene Wortlaut entspricht der Produktinformation anderer Wirkstoffe der Dibenzazepin-Familie, z. B. Carbamazepin und Oxcarbazepin.

Leberfunktionsstörungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zu Leberfunktionsstörungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel gab es sechs Fälle mit erhöhten Werten für Gamma-Glutamyltransferase, die nach RUCAM in einem möglichen Zusammenhang mit ESL standen. Die Evidenz für schwerwiegendere arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI), z. B. akute Hepatitis oder hepatozelluläre Schäden, war nicht ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang herzustellen. Es gab nur einen Fall einer schwerwiegenderen DILI (akute Hepatitis) mit einer möglichen positiven Dechallenge für ESL (möglich gemäß RUCAM). Da ein Anstieg der Transaminasen mit einem Anstieg der GGT einhergehen kann, wird die Verwendung der allgemeineren Formulierung ‚erhöhte Leberenzyme‘ empfohlen.

Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter empfiehlt der PRAC den Wortlaut in Abschnitt 4.6 zu aktualisieren. Derzeit ist keine Aussage darüber enthalten, ob die Anwendung von ESL während der Schwangerschaft empfohlen wird oder nicht. Darüber hinaus sollten die bereitgestellten Informationen im Einklang mit den Produktinformationen anderer Antiepileptika geändert werden, die kürzlich überarbeitet wurden. Informationen über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung während der Schwangerschaft, der Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung und einer Beratung von Frauen im gebärfähigen Alter sowie Informationen über mögliche Wechselwirkungen mit hormonellen Verhütungsmitteln sind zu berücksichtigen, um ein vergleichbares Informationsniveau zu gewährleisten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Eslicarbazepinacetat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Eslicarbazepinacetat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.