

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. 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 wird zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene

Zebinix darf nur als Ergänzung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angewendet 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Patienten 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 einmal täglich oder 400 mg jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg. 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zebinix bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen 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 Betreuer) 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.

Orale Kontrazeptiva

Eslicarbazepinacetat kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva verringern. Bei Anwendung von Zebinix wird eine zusätzliche nicht hormonelle Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

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.

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

Es gibt keine Erfahrung in Bezug auf das Absetzen der begleitenden Anwendung eines antiepileptischen Arzneimittels während der Behandlung mit Zebinix (das heißt Umstellen auf Monotherapie).

Hautreaktionen

Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,1 % aller Personen auf, die in Placebo-kontrollierten Zusatzstudien an Epilepsiepatienten mit Zebinix behandelt wurden. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat abgesetzt 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 Substanzen 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 Vorliegen des HLA-B*1502-Allels ist vernachlässigbar z.B. bei Personen europäischer Abstammung, untersuchten afrikanischen und hispanischen Populationen sowie Japanern und Koreanern (< 1 %).

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 Be-

Zebinix® 800 mg Tabletten



handlung 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 1,2 % 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

Eine 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 $Cl_{kr} < 30$ 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

Wechselwirkungsstudien 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 Glukuronidierung. 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 Glukuronidierung, 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 Zebinixdosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Glukuronidierung 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.

Topiramate

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

Valproat und Levetiracetam

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

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 Ethinylestradiol 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 Abschnitte 4.4 und 4.6).

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.

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.

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 individueller 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.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitAllgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei bis dreimal höher ist, als die durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenpalpen, kardiovaskuläre Missbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Antiepileptische Mehrfachtherapien können mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein als Monotherapien. Daher ist es wichtig, wann immer möglich eine Monotherapie anzuwenden. Frauen, die wahrscheinlich schwanger sind oder sich im gebärfähigen Alter befinden, sollten fachliche Beratung erhalten. Die Notwendigkeit einer Epilepsiebehandlung sollte überprüft werden, wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant. Die antiepileptische Therapie sollte nicht plötzlich abgebrochen werden, da dies zu Anfallsrezidenzen („breakthrough seizures“) führen kann, die ernsthafte Folgen sowohl für die Mutter als auch für das Kind haben können.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

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 Be-

handlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität). 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/Metabolit in die Muttermilch übergeht. 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

Eslicarbazepinacetat wurde bei Ratten und Mäusen auf mögliche unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität der Eltern- und F₁-Generation untersucht. In einer Fertilitätsstudie bei männlichen und weiblichen Ratten wurde eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität durch Eslicarbazepinacetat gezeigt. In einer Fertilitätsstudie bei Mäusen wurden bei Embryonen Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet; allerdings könnten Effekte auch aus einer geringeren Gelbkörperzahl resultieren und somit auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hinweisen. Bei der Maus waren die Gesamtinzidenz gravierender Anomalien und die Inzidenz gravierender Skelettanomalien erhöht. Auf die F₁-Fertilitätsparameter wurden bei Ratten und Mäusen keine Auswirkungen beobachtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. 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 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

In placebo-kontrollierten Studien mit 1.842 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (1.282 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 560 mit Placebo behandelt), traten bei 50,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 27,7 % der mit Placebo behandelten Patienten 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 behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für erwachsene Epilepsiepatienten berichtet wurden, waren für die Placebo- und Eslicarbazepinacetat-Gruppen Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der behandlungsbedingten Nebenwirkungen zeigten sich bei mehr als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der Tabelle auf Seite 4 sind alle Nebenwirkungen, die auf der Grundlage der Überprüfung der vollständigen Eslicarbazepinacetat-Sicherheitsdatenbank identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die erste Überprüfung erfolgte unter Berücksichtigung aller unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Epilepsie-Doppelblindstudien in der gesamten Eslicarbazepinacetat-Gruppe.

Die folgenden Gesichtspunkte wurden ebenfalls berücksichtigt: Inzidenzraten höher als unter Placebo, Schweregrad, Vorliegen eines schwerwiegenden UE und Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall, Konsistenz mit der Pharmakologie von Eslicarbazepinacetat sowie Daten aus unverblindeten Studienphasen und Post-Marketing-Sicherheitsdaten.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet:

Zebinix® 800 mg Tabletten



sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankung 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-Interval

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, schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson Syndrom), systemischer Lupus erythematoses oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht während Placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms auf. 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 Langzeit-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektrolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, psychotische Erkrankung		
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		Doppelsehen, 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		

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz		Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
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			Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Transaminase erhöht		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden		

therapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin.

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

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn (Website: <http://www.bfarm.de>) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat wurden Symptome des Zentralnervensystems wie Schwindel, Gehstörungen und eine Halbseitenschwäche beobachtet. 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 verhindert und dadurch wiederholte neuronale Entladungen hemmt.

Pharmakodynamische Wirkung

In nicht klinischen Modellen zur Vorhersage der krampflösenden Wirkung beim Menschen verhinderten 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 und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat 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 Oxcarbazepin 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 Anfallshäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Der Anteil der Studienteilnehmer in den 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.

Kinder und Jugendliche

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).

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 unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen 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 einzelnen unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse 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).

Zebinix® 800 mg Tabletten



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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 höchste Plasmakonzentration (C_{max}) von Eslicarbazepin wurde 2–3 Stunden und eine Steady-State-Plasmakonzentration 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 Glukuronsäurekonjugate 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 Glukuronidierung beobachtet.

Elimination

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

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepin ist linear und proportional zur Dosis im 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 Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen.

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.

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 zentrioluläre 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.

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

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

Zebinix 800 mg Tabletten sind in ALU/ALU oder ALU/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten verpackt.

Zebinix 800 mg Tabletten sind in 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 & Ca, 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

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

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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