

ZEBINIX® TABLETTEN

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Eslicarbazepinacetat

Hilfsstoffe

Povidon K 29/32, Croscarmellose-Natrium (enthält < 23 mg Natrium) und Magnesiumstearat.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tablette mit 200 mg Eslicarbazepinacetat.

Tablette mit 800 mg Eslicarbazepinacetat.

Aussehen:

Tabletten mit 200 mg: Weisse, längliche Tabletten mit einer Länge von 11 mm. Auf der einen Seite der Tabletten ist «ESL 200» eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tabletten mit 800 mg: Weisse, längliche Tabletten mit einer Länge von 19 mm. 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.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zebinix ist indiziert:

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

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Zebinix kann als Monotherapie oder begleitend zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg einmal täglich, nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1'200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei bestimmten Patienten unter Monotherapie kann eine Dosis von 1'600 mg einmal täglich angewendet werden (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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 bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

- CRCL > 60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- CRCL 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 über 2 Wochen, anschliessend 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich. Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis jedoch erhöht werden. Die Dosis sollte auf die nächste 100-mg-Einheit gerundet werden.
- CRCL <30 ml/min: Aufgrund unzureichender Daten wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1'600 mg bei älteren Personen liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe 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 des Patienten im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Dosis sollte auf die nächste 100-mg-Einheit gerundet werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 1'200 mg (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Kinder mit einem Körpergewicht von 60 kg und mehr

Kinder mit einem Körpergewicht von 60 kg und mehr erhalten dieselbe Dosis wie Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zebinix bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten «Nebenwirkungen», «Eigenschaften/Wirkungen» und «Pharmakokinetik» beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Zebinix kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Bei Patienten, welche die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Tabletten unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder breiigen Nahrungsmitteln wie Apfelmus vermischt werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der im Abschnitt «Zusammensetzung» genannten sonstigen Bestandteile. Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Suizidgedanken

Bei Patienten, die in verschiedenen Indikationen mit Antiepileptika behandelt wurden, wurde über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten berichtet. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schliessen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Anwendung von Zebinix nicht aus. Deshalb müssen die mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten regelmässig auf Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht werden, und eine geeignete Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, umgehend Kontakt mit einem Arzt/einer Ärztin aufzunehmen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Risiko unbeabsichtigter Verletzungen

Die Behandlung mit Zebinix wurde mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem (z. B. Schwindel, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, Somnolenz und Müdigkeit) sowie auf das Sehvermögen (Diplopie, verschwommenes Sehen) in Zusammenhang gebracht. Diese können das Risiko von unbeabsichtigten Verletzungen erhöhen (siehe «Nebenwirkungen»).

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Falls die Behandlung mit Zebinix abgesetzt werden muss, wird eine ausschleichende Dosierung empfohlen, um das Risiko von Krampfanfällen bei Beendigung der Behandlung zu minimieren.

Hautreaktion und Überempfindlichkeitsreaktion

Hautausschlag (Rash) trat bei 1,2 % aller Personen auf, die in klinischen Studien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Für Patienten, die Zebinix einnehmen, wurden Fälle von Angioödem und Urtikaria berichtet. Ein Angioödem kann im Kontext von Überempfindlichkeit/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit einem Larynxödem tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss die Behandlung mit Zebinix sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Fälle von schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet worden, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Die Patienten sollten bei der Verschreibung über die entsprechenden Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Zebinix sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die derartige Reaktionen entwickelt haben, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Zebinix eingeleitet werden. Patienten mit einer früheren anaphylaktischen Reaktion auf Zebinix oder andere Carboxamid-Derivate (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) dürfen nicht mit Zebinix behandelt werden [siehe «Kontraindikationen»].

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

Es wurde gezeigt, dass bei chinesisch- (Han) und thailändischstämmigen Trägern des Allels HLA-B*1502 nach einer Behandlung mit Carbamazepin ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) besteht.

Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur wie Carbamazepin hat, könnte für Träger des Allels HLA-B*1502 auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach der Behandlung mit Zebinix bestehen.

Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern etwa 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 ethnischen Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Zebinix erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Aufgrund der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (zum Beispiel > 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann bei Risikopopulationen die Testung auf das HLA-B*1502-Allel erwogen werden.

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

Studien weisen darauf hin, dass das Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und bei Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), DRESS-Syndrom (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) oder weniger schwere akute generalisierte exanthematische Pustulose und generalisierten makulopapulösen Hautausschlag verbunden ist.

Die Prävalenz des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen Populationen grosse Schwankungen: Das Allel HLA-A*3101 hat in europäischen Populationen eine Prävalenz von 2 % bis 5 % und in japanischen Populationen von etwa 10 %.

Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0 % in der Gesamtpopulation auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während sein Fehlen das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % zu verringern scheint. Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein systematisches Screening auf das Allel HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder einer verwandten chemischen Substanz auszusprechen.

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

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie trat bei 1,5 % der mit Zebinix behandelten Patienten auf. Sie verlief in den meisten Fällen asymptomatisch, kann jedoch unter Umständen von klinischen Symptomen wie einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein begleitet sein. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nahm mit zunehmender Eslicarbazepinacetat-Dosis 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 vor und während der Behandlung mit Zebinix die Natriumwerte im Serum bestimmt werden. Auch beim Auftreten von Anzeichen einer Hyponatriämie ist der Serum-Natriumspiegel zu überwachen. Davon unabhängig

sollten die Natriumspiegel im Serum während der gesamten Behandlungsdauer routinemässig bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Zebinix 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, anomale 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 beeinträchtigter Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe «Dosierung/Anwendung»). Bei Patienten mit CRCL < 30 ml/min wird die Anwendung von Zebinix 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 klinische noch pharmakokinetische Daten zur Verfügung stehen, sollte Zebinix bei Patienten mit leichter bis mässiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion überhaupt nicht angewendet werden.

Anwendung oraler Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Zebinix kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva verringern (siehe «Interaktionen»).

Schilddrüsenfunktionstests

Bei Patienten, die Eslicarbazepinacetat einnehmen, wurde eine dosisabhängige Abnahme der Serumspiegel von T3 und T4 (frei und gesamt) beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit anderen anomalen Befunden von Schilddrüsenfunktionstests in Verbindung gebracht worden, die eine Hypothyreose nahelegen würden. Anomale Befunde von Schilddrüsenfunktionstests sollten klinisch ausgewertet werden. Wegen des potenziellen Risikos einer subklinischen oder klinischen Hypothyreose und der langfristigen unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung, die im Zusammenhang mit unerkannten Veränderungen des Schilddrüsenhormonstatus auftreten können, sollte bei Patienten, die mit Zebinix behandelt werden, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, eine regelmässige Beurteilung des Schilddrüsenhormonstatus in Betracht gezogen werden.

Hämatologisches System

Während der Anwendung nach dem Inverkehrbringen wurde bei erwachsenen, mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten in seltenen Fällen über Panzytopenie und Agranulozytose berichtet. In klinischen Studien an Erwachsenen und bei der Anwendung nach dem Inverkehrbringen wurde über Leukopenie berichtet.

Bei Hinweisen auf eine klinisch signifikante Knochenmarksdepression sollte in Betracht gezogen werden, Zebinix abzusetzen und durch eine alternative antiepileptische Therapie zu ersetzen.

Pharmazeutische Hilfsstoffe von besonderem Interesse

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu «natriumfrei».

Interaktionen

Studien zur Erfassung von Interaktionen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakokinetische Interaktionen

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt, das hauptsächlich durch Glucuronidierung abgebaut wird.

In-vitro-Studien

In vitro ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glucuronyltransferasen. Eslicarbazepin hatte *in vitro* keine inhibitorische Wirkung auf CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4.

In-vivo-Daten

In vivo wirkte Eslicarbazepin als Induktor auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Simvastatin). Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Zebinix angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt *in vivo* möglicherweise als Induktor auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Konjugation mit UDP-Glucuronyltransferasen verstoffwechselt werden. Bei Beginn/Beendigung der Behandlung oder bei einer Veränderung der Dosis kann es daher 2 bis 3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss unbedingt berücksichtigt werden, wenn

Zebinix vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen wegen der gemeinsamen Anwendung mit Zebinix eine Dosisanpassung erforderlich ist. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund können bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Zebinix und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Phenytoin), Interaktionen auftreten.

Wirkung von ZEBINIX auf andere Arzneimittel

Phenytoin

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1'200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer mittleren Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33 %, sehr wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer mittleren Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin um 31 - 35 %, sehr wahrscheinlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. Abhängig von der individuellen Reaktion könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat-Dosis und eine Verringerung der Phenytoin-Dosis erforderlich sein.

Lamotrigin

Der hauptsächliche Metabolisierungsweg von Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin ist die Glucuronidierung, daher ist eine Interaktion der beiden Substanzen zu erwarten. Eine Studie mit Eslicarbazepinacetat 1'200 mg einmal täglich bei gesunden Probanden zeigte eine geringe pharmakokinetische Interaktion (Exposition gegenüber Lamotrigin um 15 % vermindert) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin. Daher wird keine Dosisanpassung empfohlen. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Patienten jedoch 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. Die Exposition gegenüber Topiramate verringerte sich jedoch um 18 %, vermutlich infolge einer verminderten Bioverfügbarkeit von Topiramate. Es sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Oxcarbazepin

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

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1'200 mg einmal täglich an Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine mittlere Verringerung der systemischen Exposition gegenüber Levonorgestrel und Ethinyloestradiol von 37 % bzw. 42 %, höchstwahrscheinlich aufgrund einer Induktion von CYP3A4. Deshalb sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zebinix und nach der Beendigung der Behandlung bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus eine zuverlässige nicht hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Simvastatin und Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich eine mittlere Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin von 50 %, sehr wahrscheinlich aufgrund einer Induktion von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zebinix kann eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich sein.

Rosuvastatin

Bei gesunden Probanden zeigte sich eine mittlere Verringerung der systemischen Exposition von 36-39 %, wenn Rosuvastatin gleichzeitig mit Eslicarbazepinacetat in einer Dosis von 1'200 mg einmal täglich angewendet wurde. Der Mechanismus dieser Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporteraktivität für Rosuvastatin allein oder in Kombination mit einer Induktion seiner Verstoffwechslung verursacht sein. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Aktivität des Arzneimittels unklar ist, wird eine Überwachung des Therapieansprechens (z .B. Cholesterolspiegel) empfohlen.

Warfarin

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1'200 mg einmal täglich und Warfarin zeigte sich eine geringe (23 %), jedoch 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 Arzneimittelinteraktionen sollte in den ersten Wochen nach dem Beginn oder bei einer Unterbrechung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Zebinix 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-Hemmer (MAOI)

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepinacetat und trizyklischen Antidepressiva ist eine Interaktion zwischen Zebinix und MAOI theoretisch möglich.

Metformin

Eine durchgeführte Studie zeigte, dass Eslicarbazepinacetat 1'200 mg einmal täglich bei gesunden Probanden keine relevante Wirkung auf die systemische Exposition gegenüber Metformin hatte. Diese Studie legt nahe, dass Eslicarbazepinacetat bei klinischen Konzentrationen keine Wirkung auf die Transporter OCT-2 und MATE hat, da Metformin ein Substrat für diese Transporter ist. Daher besteht bei der Verabreichung von Metformin zusammen mit Zebinix keine Notwendigkeit, die Metformin-Dosen anzupassen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf ZEBINIX

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und Carbamazepin 400 mg zweimal täglich im Mittel zu einer 32%igen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin, sehr wahrscheinlich aufgrund einer Induktion der Glucuronidierung. Eine Veränderung der Exposition gegenüber Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde nicht festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann es notwendig sein, die Dosis von Zebinix bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin zu erhöhen. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Ein vermehrtes Auftreten weiterer, auf die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Zebinix zurückzuführender spezifischer Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Valproat und Levetiracetam

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von Phase-III-Studien bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie deutete darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Valproat oder Levetiracetam keine Wirkung auf die Exposition gegenüber Eslicarbazepin hatte. Dieser Befund wurde jedoch nicht durch konventionelle Wechselwirkungsstudien überprüft.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und Antiepileptika verbundene Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von mit Antiepileptika behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal höher ist als die durchschnittliche Rate von 3 % in der Gesamtbevölkerung. Die am häufigsten berichteten Missbildungen sind Lippenspalte, kardiovaskuläre Missbildungen und Neuralrohrdefekte.

Alle mit Antiepileptika behandelten Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere solche, die planen, schwanger zu werden, oder bereits schwanger sind, sollten fachärztliche Beratung bezüglich des Risikos erhalten, das für den Fötus durch epileptische Anfälle einerseits und durch die antiepileptische Therapie andererseits verbunden ist. Ein abrupter Abbruch der Behandlung mit Antiepileptika ist zu vermeiden, da dies zu epileptischen Anfällen führen kann, die schädliche Folgen für die Frau und für das ungeborene Kind haben können.

Nach Möglichkeit ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da – je nach verwendeten Antiepileptika – die Behandlung mit einer Kombination von Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie.

Es sind Störungen der neurologischen Entwicklung bei Kindern von Frauen beobachtet worden, die an Epilepsie litten und eine antiepileptische Behandlung erhielten. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zebinix wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Es besteht eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und oralen Kontrazeptiva. Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zebinix und nach der Beendigung der Behandlung bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sind hinsichtlich der Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden zu beraten. Mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpessar) oder zwei einander ergänzende Verhütungsmethoden, davon eine Barriere Methode, müssen angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die individuellen Gegebenheiten des Einzelfalls im Dialog mit der Patientin zu betrachten.

Mit Zebinix verbundenes Risiko

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien fand sich eine Reproduktionstoxizität (nähere Angaben unter «Präklinische Daten»). Das Risiko beim Menschen (einschliesslich des Risikos für schwere Fehlbildungen, neurologische Entwicklungsstörungen und andere reproduktionstoxische Auswirkungen) ist nicht bekannt.

Zebinix darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, nach sorgfältiger Betrachtung der in Frage kommenden alternativen Behandlungsmöglichkeiten wird der erwartete Nutzen grösser als das Risiko eingeschätzt.

Im Falle einer Schwangerschaft unter Zebinix oder falls während der Behandlung eine Schwangerschaft geplant wird, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Zudem sollte nur die geringstmögliche wirksame Dosis gegeben werden. Zumindest während des ersten Schwangerschafts-Trimenons ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Die Patientinnen sollten umfassend über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und eine Pränataldiagnostik erhalten.

Überwachung und Prävention

Die Anwendung von Antiepileptika kann zu einem Folsäuremangel beitragen, der wiederum Fehlbildungen des Fötus verursachen kann. Daher wird vor und während der Schwangerschaft eine Folsäuresupplementierung empfohlen. Da die Wirksamkeit einer Folsäuresupplementierung nicht erwiesen ist, kann eine spezielle pränatale Diagnose auch solchen Frauen empfohlen werden, die eine Folsäuresupplementierung erhalten.

Bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen von Müttern, die Antiepileptika erhielten, wurden Blutgerinnungsstörungen beobachtet. Zur Sicherheit sollte während der letzten Wochen der Schwangerschaft präventiv Vitamin K1 an die Schwangere und anschliessend an das Neugeborene verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eslicarbazepinacetat/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten einen Übertritt von Eslicarbazepin in die Muttermilch. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Zebinix 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 «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Zebinix hat einen geringen bis mässigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

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

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

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). Bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die beobachteten Nebenwirkungen waren in der Regel von leichter bis mässiger Stärke und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Zebinix auf.

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Begleittherapie-Studien mit erwachsenen Epilepsie-Patienten und in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat und Carbamazepin retard berichtet wurden, waren Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz und Übelkeit. In beiden Gruppen zeigten sich die Nebenwirkungen überwiegend bei < 3 % der Probanden.

In den klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen sind die folgenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetreten.

Für die Klassifikation der 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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie

Nicht bekannt: Thrombopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyponatriämie, verminderter Appetit

Gelegentlich: Elektolytungleichgewicht, Dehydratation, Hypochlorämie

Häufigkeit nicht bekannt: SIADH-Syndrom (Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von Antidiuretischem Hormon) mit Symptomen wie Lethargie, Übelkeit, Schwindel, verminderter Osmolalität des Serums (Blutes), Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder anderen neurologischen Symptomen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität, Verwirrtheit, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel (19,3 %), Somnolenz (12,1 %)

Häufig: Kopfschmerz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen

Gelegentlich: Koordinationsstörung, Gedächtnisstörung, Amnesie, Hypersomnie, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Parosmie, Kleinhirnsyndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesie, Migräne

Augenerkrankungen

Häufig: Doppeltsehen, verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Sehverschlechterung, Oszillopsie, binokuläre Augenbewegungsstörung, okuläre Hyperämie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: Hypakusis, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Bradykardie

Gefässerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie (einschliesslich hypertensive Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Nasenbluten, Brustschmerz

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

Gelegentlich: Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Abdominalbeschwerden, Blähungen, Gingivitis, Melaena, Zahnschmerzen

Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Gelegentlich: Alopezie, Hauttrockenheit, Hyperhidrosis, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis

Nicht bekannt: Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myalgie, Knochenstoffwechselstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnwegsinfektion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Gangstörung, Asthenie

Gelegentlich: Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Gelegentlich: 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

Gelegentlich: Arzneimitteltoxizität, Sturz, thermische Verletzung

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung

Nach der Markteinführung sind im Zusammenhang mit der Zebinix-Behandlung Fälle von schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet worden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

Bei Patienten, die in placebokontrollierten Studien gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat behandelt wurden, wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: Doppelsehen (11,4 % der Patienten mit begleitender Carbamazepin-Behandlung, 2,4 % der Patienten ohne begleitende Carbamazepin-Behandlung), Koordinationsanomalien (6,7 % mit begleitender Carbamazepin-Behandlung, 2,7 % ohne begleitende Carbamazepin-Behandlung) und Schwindel (30,0 % mit begleitender Carbamazepin-Behandlung, 11,5 % ohne begleitende Carbamazepin-Behandlung), siehe «Interaktionen».

PR-Intervall

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

Die therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

In den placebokontrollierten Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Epilepsie traten keine seltenen unerwünschten Wirkungen auf, wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematoses oder schwere Herzrhythmusstörungen. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Zebinix 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 Patienten mit Placebo behandelt) traten bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 19 % der mit Placebo behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0 %), Somnolenz (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 %), Somnolenz (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Konvulsionen (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %). In der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Somnolenz (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 pädiatrischen Patienten vergleichbar, bis auf Agitiertheit (häufig, 1,3 %) und Abdominalschmerz (häufig, 2,1 %), die bei Kindern häufiger waren als bei Erwachsenen. In placebokontrollierten Studien

waren Schwindelgefühl, Somnolenz, Drehschwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Diarrhö und Hautausschlag bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (gelegentlich, 0,8 %) wurde nur bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Im Rahmen der placebokontrollierten Studien wurde über Hyponatriämie ausschliesslich bei Erwachsenen berichtet, nach dem Inverkehrbringen allerdings auch bei pädiatrischen Patienten.

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 Erkenntnisse.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Symptome im Zusammenhang mit zentralnervösen Symptomen (z .B. Krämpfe aller Art, Anfallsleiden, Ganginstabilität und Hemiparese) sind mit Herzfunktionsstörungen (z. B. Herzrhythmusstörungen) verbunden.

Behandlung

Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Bei einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen erfolgen und so lange wie nötig fortgesetzt werden. Sofern erforderlich, können die Metaboliten des Eslicarbazepinacetats wirksam durch Hämodialyse entfernt werden (siehe «Pharmakokinetik»).

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N03AF04

Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Elektrophysiologische Studien *in vitro* zeigen allerdings, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der spannungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisieren und so deren Rückführung in den aktiven Zustand unterbinden und dadurch das wiederholte neuronale Auslösen verhindern.

Pharmakodynamik

In mehreren präklinischen Modellen verhinderten Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten die Entstehung von Krämpfen, was auf eine antikonvulsive Wirkung beim Menschen hinweist. Beim Menschen beruht die pharmakologische Aktivität von Eslicarbazepinacetat vor allem auf dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin.

Elektrokardiologie

Die Wirkung von Zebinix auf die kardiale Repolarisation wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten 4-Perioden-Crossover-Studie untersucht, die an gesunden erwachsenen Männern und Frauen durchgeführt wurde. Die Probanden erhielten 1'200 mg Zebinix einmal täglich über 5 Tage, 2'400 mg einmal täglich über 5 Tage, eine Dosis der aktiven Kontrolle, 400 mg Moxifloxacin, an Tag 5 und ein Placebo einmal täglich über 5 Tage. Nach den beiden Zebinix-Dosen wurde keine signifikante Wirkung auf das QTc-Intervall festgestellt.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III Studien mit 1'703 erwachsenen Patienten mit partieller Epilepsie gezeigt, die sich als therapierefraktär gegenüber ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln erwiesen hatte. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Tagesdosen von 400 mg (nur in den Studien -301 und 302), 800 mg und 1'200 mg einmal täglich getestet. In Bezug auf die Verringerung der Krampfhäufigkeit waren Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1'200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen signifikant wirksamer als Placebo. Der Anteil der Probanden, die in den Phase-III-Studien eine Verringerung $\geq 50\%$ (1'581 analysiert) der Anfallshäufigkeit zeigten, 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 einmal täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv (Carbamazepin retard) kontrollierten Studie mit 815 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 des aktiven Vergleichspräparats (Carbamazepin retard) betragen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Probanden erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe. 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 Probanden in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6 % in der Gruppe mit Carbamazepin retard während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (mittlere Risikodifferenz - 4,28 %, 95%iges Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Probanden und bei 70,3 % der mit Carbamazepin retard behandelten Probanden, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (mittlere Risikodifferenz -5,46 %, 95%iges Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betrugen die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat bei 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 für ein Absetzen des Arzneimittels wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin retard.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei der Umstellung auf Monotherapie wurde in 2 kontrollierten, randomisierten, Doppelblindstudien mit 365 erwachsenen Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosen 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) bzw. 8,3 % (1'200 mg) in der einen Studie und 10,0 % (1'600 mg) bzw. 7,4 % (1'200 mg) in der anderen Studie.

Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer nicht kontrollierten 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 Patienten), 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 (siehe «Dosierung/Anwendung»). Zur Anwendung der Monotherapie bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Nur wenige Probanden (N = 27) über 65 Jahre wurden in der Monotherapiestudie mit Eslicarbazepinacetat behandelt.

Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren (N = 123) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren (N = 304) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer Erhaltungstherapiedauer 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 Dosen 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.

Während des doppelblinden Behandlungszeitraums der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Kriterium. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (least squares, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Therapiebeginn bis zur Erhaltungsphase war unter Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p < 0,001$) höher als unter Placebo (-13,8 %). Zweiundvierzig 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 ($p = 0,009$).

Während des doppelblinden Behandlungszeitraums der Phase-III-Studie unterschied sich die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber Therapiebeginn) zwar von der unter Placebo (-8,6 % gegenüber Therapiebeginn), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,2490$). Einundvierzig 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 ($p = 0,4759$). Die nach der LS-Methode berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat war höher als unter Placebo (-24,4 % gegenüber -10,5 %). Der Unterschied von 13,9 % war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,1040$). Insgesamt 39 % der Patienten in Studie 305 erhielten eine Dosisanpassung bis zur höchstmöglichen Dosis (30 mg/kg/Tag). 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 *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen ist zwar begrenzt, dennoch deuten die Daten auf eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Effektgrösse hin.

In der einjährigen offenen Verlängerung (Teil II) der Phase-III-Studie (Intention-to-treat- [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 Gesamtanfallshäufigkeit betrug 6,1 (Rückgang von 7,0 [Woche 1–4] auf 4,0 [Woche > 40], was einer medianen Veränderung gegenüber dem Baseline-Zeitraum von -46,7 % entspricht). Die mediane Veränderung fiel in der Gruppe, die vorher Placebo erhalten hatte, grösser aus (-51,4 %) als in der Gruppe, die vorher Eslicarbazepinacetat erhalten hatte (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥ 25 %) gegenüber dem Baseline-Zeitraum lag bei 14,2 %.

In den 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 Gesamtanfallshäufigkeit lag bei 2,4 (was einer medianen Veränderung gegenüber Baseline-Teil III–V von -22,9 % entspricht). Der mediane Gesamtrückgang in Teil I fiel bei Patienten, die mit Eslicarbazepinacetat 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 Eslicarbazepinacetat erhalten und 87 Patienten hatten Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) setzten die offene Behandlung mit Eslicarbazepinacetat bis zum Ende von Teil V fort.

Der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der Studie, alle Teile der Studie zusammengenommen, 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.

Pharmakokinetik

Absorption

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. 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. Die biologische Verfügbarkeit kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden wurden, mehr als 90 % der Eslicarbazepinacetat-Dosis entsprach.

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

Distribution

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

Metabolismus

Eslicarbazepinacetat wird durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin verstoffwechselt. Eslicarbazepin macht 91 % der systemischen Exposition aus. Die systemische Exposition gegenüber geringfügig aktiven Metaboliten beträgt 5 % für (R)-Licarbazepin und 1 % für Oxcarbazepin. Die inaktiven Glucoronide dieser aktiven Metaboliten machen etwa 3 % der systemischen Exposition aus.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Elimination

Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer effektiven 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.

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

Linearität/Nicht Linearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat ist linear und proportional zur Dosis im Bereich von 400-1'200 mg bei gesunden Probanden und Patienten.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Eslicarbazepinacetat wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit mässiger 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 «Dosierung/Anwendung»).

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

Nierenfunktionsstörungen

Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden hauptsächlich über die Nieren aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden. Eine Studie an erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Der Grad der systemischen Exposition von Eslicarbazepin nach einer Einzeldosis von 800 mg war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CrCl 50-80 ml/min) um 62 % höher, bei Patienten mit mässiger Niereninsuffizienz (CrCl 30-49 ml/min) um das Zweifache höher und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl <30 ml/min) um das 2,5-Fache höher als bei gesunden Probanden (CrCl > 80 ml/min). Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Zebinix nicht empfohlen. In dieser Altersgruppe ist die intrinsische Aktivität des Eliminationsprozesses noch nicht ausgereift. Eine Hämodialyse entfernt die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat weitestgehend in Eslicarbazepin metabolisiert. 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 der Dosis (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 im jüngsten Altersstratum (2-6 Jahre) nicht ausgeschlossen werden.

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter

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

Kinder über 6 Jahren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass bei 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 «Dosierung/Anwendung»).

Geschlecht

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

Präklinische Daten

Sicherheitspharmakologie

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 wurde aus den Vergleichsexpositionsdaten kein Grenzwert abgeleitet.

Anzeichen von Nierentoxizität wurden 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 Leberzellen 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 juvenile Hunde 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.

Mutagenität

Genotoxizitätsstudien mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen. Eslicarbazepinacetat und Eslicarbazepin waren im Ames-Test *in vitro* nicht mutagen. In *In-vitro*-Tests in Säugetierzellen waren Eslicarbazepinacetat und Eslicarbazepin in menschlichen Lymphozyten des peripheren Bluts nicht klastogen, jedoch war Eslicarbazepinacetat in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) klastogen, mit oder ohne metabolische Aktivierung. Ohne metabolische Aktivierung war Eslicarbazepinacetat im *In-vitro*-TK-Test im Maus-Lymphom positiv. Eslicarbazepinacetat war im *In vivo*-Mikronukleus-Test bei der Maus nicht klastogen und induzierte keine DNA-Reparatur im unplanmässigen Test auf DNA-Synthese in der Mausleber.

Reproduktionstoxizität

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Nagetieren beobachtet. Die in der Fertilitätsstudie bei Mäusen beobachtete Abnahme der Zahl der Implantationen und lebender Embryonen könnte auf Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität hinweisen. In Fertilitätsstudien an Mäusen wurde Eslicarbazepinacetat oral in Dosen von 150, 350 und 650 mg/kg/Tag verabreicht. Ein dosisabhängiger Rückgang der Anzahl der Implantationen und der Anzahl lebender Embryonen wurde bei allen Dosisstufen beobachtet und könnte in Ermangelung genauer Gelbkörperzählungen das Ergebnis einer Embryotoxizität oder einer veränderten weiblichen oder männlichen Fertilität

gewesen sein. In einer an Ratten in Dosen von 65, 125 und 250 mg/kg/Tag durchgeführten Studie wurden bei 250 mg/kg/Tag, einer maternal toxischen Dosis, eine Verlängerung der Östrogenzyklen und verminderte Fertilität, Paarungsleistung und Schwangerschaftsparameter (Anzahl der Gelbkörper, Implantationen und lebenden Föten) beobachtet. In den Tierversuchen waren auch die Hoden betroffen. Bei Hunden wurde in der 12-monatigen Studie bei den hochdosierten Tieren eine Abnahme der absoluten, nicht jedoch der relativen Hodengewichte beobachtet. Es gab keine histologische Korrelation und es kann der Schluss gezogen werden, dass dies keine toxikologische Bedeutung hat. Eine Wirkung auf die Hoden (Degeneration des Keimepithels und Aspermie des Nebenhodens) wurde während der Kanzerogenese-Studie beobachtet. Diese Veränderungen können mit einem veränderten Hormonstatus in Verbindung gebracht werden, da in toxikologischen Studien mit der Leber als Zielorgan häufig Veränderungen im Spiegel der zirkulierenden Sexualhormone beobachtet werden. In Studien mit oraler Gabe an trächtige Mäuse, Ratten und Kaninchen zeigte Eslicarbazepinacetat bei klinisch relevanten Dosen eine Entwicklungstoxizität, einschliesslich einer erhöhten Inzidenz von Missbildungen (Mäuse), Skelettvariationen (Kaninchen und Ratte), embryonaler Letalität (Ratte) und fötaler Wachstumsretardierung (alle Spezies). Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in Peri- /Postnatalstudien an Mäusen und Ratten beobachtet.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

67375 (Swissmedic)

Packungen

Zebinix 200 mg: PVC-/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20 oder 60 Tabletten (teilbar) verpackt.

Zebinix 800 mg: PVC-/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 30 oder 90 Tabletten (teilbar) verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Zulassungsinhaberin

Bial SA, Nyon

Herstellerin

BIAL – Portela & C^a, S.A., 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal

Stand der Information

Januar 2023