Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Eslicarbazepin AL 200 mg Tabletten
Eslicarbazepin AL 400 mg Tabletten
Eslicarbazepin AL 800 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eslicarbazepin AL 200 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 1,09 mg Natrium.

Eslicarbazepin AL 400 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 2,17 mg Natrium.

Eslicarbazepin AL 800 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 4,35 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Eslicarbazepin AL 200 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, längliche, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von ca. 11,8 mm und einer Dicke von ca. 3,9 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Eslicarbazepin AL 400 mg Tabletten

Weiße bis cremefarbene, längliche, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von ca. 15,0 mm und einer Dicke von ca. 4,9 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Eslicarbazepin AL 800 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, längliche, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von ca. 18,9 mm und einer Dicke von ca. 6,1 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete
Eslicarbazepin AL ist indiziert als:
- Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

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

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Zur Monotherapie mit einer Dosis von 1.600 mg bei älteren Patienten liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei der Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (ClKr) wie folgt angepasst werden:
- Cl_{Kr} >60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.

- Cl_{Kr} 30 - 60 ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (bzw. 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich oder 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg (bzw. 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.
- Cl_{Kr} <30 ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen.

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

Kinder und Jugendliche
Kinder über 6 Jahren
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosierung sollte je nach individuellem Ansprechen im Abstand von einer oder zwei Wochen um jeweils 10 mg/kg/Tag auf bis zu 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Eslicarbazepin AL kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

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

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Eslicarbazepinacetat nicht aus. Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Hautreaktionen

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

diese Reaktionen aufgetreten sind, darf zu keinem Zeitpunkt erneut eine Behandlung mit Eslicarbazepinacetat eingeleitet werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten
Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10%. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko. Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z.B. über 15% auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.

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

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt bei verschiedenen ethnischen Populationen große Schwankungen: Die Prävalenz beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5% und in japanischen Populationen etwa 10%. Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwer) von 5,0% in der Allgemeinbevölkerung auf 26,0% bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Fehlen das Risiko von 5,0% auf 3,8% verringern kann.
Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein Screening auf HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auszusprechen.
Wenn bei Patienten europäischer oder japanischer Abstammung bekannt ist, dass sie für das HLA-A*3101-Allel positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Hier sollte die Dosis auf Basis der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) angepasst werden. Bei Patienten mit CL_{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.

Eslicarbazepin AL enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt und hauptsächlich durch Glucuronidierung abgebaut. *In vitro* ist Eslicarbazepin ein schwacher Induktor für CYP3A4 und UDP-Glucuronyltransferasen. *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-Glucuronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Eslicarbazepin AL 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 Eslicarbazepin AL kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Eslicarbazepin AL angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hoch dosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 (z.B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

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

Phenytoin
In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31 – 33%, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der

Exposition gegenüber Phenytoin um 31 – 35%, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Eslicarbazepinacetat-Dosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

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

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

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

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

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

Simvastatin

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

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

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

Digoxin
Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von Eslicarbazepiacetat 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 Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
<u>Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken</u>
Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen von Frauen mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, die Prävalenz von Fehlbildungen zwei bis dreimal höher ist als die durchschnittliche Rate von 3% in der Gesamtbevölkerung. Besonders häufig wird über Lippenspalten,

kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte berichtet. Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Therapie mit Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.
Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum.
Bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, wurden neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet. Für Eslicarbazepinacetat liegen keine Daten zu diesem Risiko vor.

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

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

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

Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Eslicarbazepin AL gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal

wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Die für Eslicarbazepinacetat 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 mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen zeigten sich bei weniger als 3% der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

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

<u>Tabellarische Liste der Nebenwirkungen</u>
Nachfolgend sind die in klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat aufgetretenen Nebenwirkungen tabellarisch aufgeführt.

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

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

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunterfunktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektrolytungleichgewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit Schwindel, Abnahme der Serum (Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Psychose, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrtheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl,	

			Parästhesien, Migräne	
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okulare Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-,			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechsel	

Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			störung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

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

PR-Intervall

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

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen

Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwere

Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebokontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es gibt Berichte von verminderter Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin. Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Kinder und Jugendliche
In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen (238 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt) kam es bei 35,7% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und 19% der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Die in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Diplopie (5,0%), Schläfrigkeit (8,0%) und Erbrechen (4,6%). Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen über die Altersgruppen hinweg vergleichbar. In der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen waren die häufigsten, bei mehr als zwei der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen Diplopie (9,5%), Schläfrigkeit (7,4%), Schwindel (6,3%), Konvulsion (6,3%) und Übelkeit (3,2%); in der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen waren dies Schläfrigkeit (7,4%), Erbrechen (4,2%), Diplopie (3,2%) und Müdigkeit (3,2%). Die Sicherheit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 6 Jahren und darunter ist bisher noch nicht erwiesen.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate.
ATC-Code: N03AF04

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

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
Erwachsene Patienten
Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit 1.703

randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und -302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.
Der Anteil der Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien mit einer Verringerung ≥50% (1.581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19,3% für Placebo, 20,8% für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5% für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35,3% für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Monotherapie wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, Carbamazepin CR) Studie mit 815 randomisierten erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierten partiellen epileptischen Anfällen gezeigt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg einmal täglich geprüft. Die Dosierungen der aktiven Vergleichssubstanz, Carbamazepin CR, betrugen 200 mg, 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Alle Patienten erhielten randomisiert die niedrigste Dosierungsstufe und nur bei Auftreten eines epileptischen Anfalls wurde die Dosis auf die nächsthöhere Dosis gesteigert. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt (bei 271 Patienten [67,6%] blieb die Dosis bei 800 mg, 70 Patienten [17,5%] erhielten eine Dosis von 1.200 mg und 60 Patienten [15,0%] wurden mit 1.600 mg behandelt). In der primären Wirksamkeitsanalyse, in der Drop-outs als Non-Responder eingestuft wurden, wurden 71,1% der Studienteilnehmer in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6% in der Carbamazepin CR-Gruppe während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28%, 95%-Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]). Der während des 26-wöchigen Beurteilungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb bei 64,7% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Studienteilnehmer und bei 70,3% der mit Carbamazepin CR behandelten Studienteilnehmer, die als anfallsfrei eingestuft wurden, über eine Behandlungsdauer von einem Jahr bestehen (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46%, 95%-Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]). In der Analyse des Therapieversagens (Anfallsrisiko) auf Grundlage der Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betrugen die Kaplan-Meier-Schätzer des Anfallsrisikos am Ende des Beurteilungszeitraums 0,06 für Carbamazepin und 0,12 für Eslicarbazepinacetat mit einem zusätzlichen Risikoanstieg nach einem Jahr auf 0,11 für Carbamazepin und 0,19 für Eslicarbazepinacetat (p = 0,0002).

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren (N = 123) und in einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (N = 304) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert mit einer 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 Dosierungen von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag geprüft. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosen konnten je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Im Doppelblindzeitraum der Phase-II-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit ein sekundäres Studienziel. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate (least squares, LS) berechnete mittlere Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungsphase war

unter Eslicarbazepinacetat (-34,8%) signifikant (p <0,001) höher als unter Placebo (-13,8%). 42 Patienten (50,6%) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0%) in der Placebogruppe wurden als Responder (≥50%ige Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit) eingestuft; der Unterschied war signifikant (p = 0,009).

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

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

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

stärker aus (-25,8%) als bei Patienten, die Placebo erhielten (-16,4%). Der Gesamtanteil von Patienten mit einer Verschlechterung (Anstieg von ≥25%) gegenüber Baseline-Teil III – V betrug 25,7%.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische *First-Pass*-

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

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

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

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

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

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

<u>Ältere Patienten (über 65 Jahre)</u>
Das pharmakokinetische Profil von Eslicarbazepinacetat ist unverändert bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Croscarmellose-Natrium (E 468)

Povidon K30 (E 1201)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Transparente oder opake PVC/PVdC//Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton mit 20, 28, 30, 60 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in 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

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

2202616.00.00
2202617.00.00
2202618.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

02.September 2019

10. Stand der Information

April 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig