

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eslicarbazepin MEDITOP 800 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

Die vollständige Liste der Hilfsstoffe finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer oder fast weißer, länglicher, bikonvexer Tablette mit der Prägung "800" auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Abmessungen: Höhe: 6-7 mm, Breite: 8 mm, Länge: 19 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Indikationen

Eslicarbazepin MEDITOP wird angewendet als:

- Monotherapie zur Behandlung von partiell auftretenden Anfällen mit oder ohne zusätzliche Generalisation, bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- zur Zusatztherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiell auftretenden Anfällen mit oder ohne zusätzliche Generalisation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Eslicarbazepin MEDITOP kann als Monotherapie eingesetzt oder zu einer bestehenden antiepileptischen Therapie hinzugefügt werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg einmal täglich, die nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden sollte. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. Einige Patienten, die eine Monotherapie erhalten, können Vorteile aus einer Dosis von 1.600 mg einmal täglich ziehen (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Aufgrund der sehr begrenzten Daten zur Monotherapie mit 1.600 mg bei älteren Patienten wird diese Dosis für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei der Behandlung von Patienten, Erwachsenen und Kindern über 6 Jahren, mit Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten und die Dosis sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance (CLCR) wie folgt angepasst werden:

- CLCR >60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- CLCR 30-60 ml/min: Anfangsdosis von 200 mg (oder 5 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) einmal täglich oder 400 mg (oder 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren) jeden zweiten Tag für 2 Wochen, gefolgt von einer einmaligen Dosis von 400 mg (oder 10 mg/kg bei Kindern über 6 Jahren). Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis jedoch erhöht werden.
- CLCR <30 ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepinacetat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) und die Anwendung bei diesen Patienten wird daher nicht empfohlen.

Pädiatrische Patientengruppen Kinder über 6 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag einmal täglich. Die Dosis sollte je nach individuellem Ansprechen in wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Schritten von 10 mg/kg/Tag bis auf 30 mg/kg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 1.200 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg

Kinder mit einem Körpergewicht von 60 kg oder mehr sollten die gleiche Dosis wie Erwachsene erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 0-6 Jahren ist bisher noch nicht bekannt. Zurzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme von Eslicarbazepin MEDITOP kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.

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

Umstellung auf eine andere Darreichungsform

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit antiepileptischen Wirkstoffen in verschiedenen Indikationen behandelt werden, berichtet. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit antiepileptischen Arzneimitteln hat ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Eslicarbazepinacetat nicht aus. Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine angemessene Behandlung in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Eslicarbazepinacetat wurde mit einigen unerwünschten Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem, wie Schwindel und Schläfrigkeit, in Verbindung gebracht, die das Auftreten von Unfallverletzungen erhöhen können.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Hautreaktionen

Bei 1,2 % der gesamten Patientengruppe, die in klinischen Studien mit Eslicarbazepinacetat bei Epilepsiepatienten behandelt wurden, trat Hautausschlag als unerwünschte Wirkung auf. Bei Patienten, die Eslicarbazepinacetat einnehmen, wurden Fälle von Urtikaria und Angioödem berichtet. Angioödem im Rahmen von Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung mit Kehlkopfödemen können tödlich sein. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden und eine alternative Behandlung sollte eingeleitet werden.

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs), einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in der Post-Marketing-Erfahrung mit Eslicarbazepinacetat-Behandlung berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Eslicarbazepin MEDITOP sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (gegebenfalls). Wenn die Patienten solche Reaktionen entwickelt haben, darf die Behandlung mit Eslicarbazepin MEDITOP bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen 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 liegt bei etwa 10 % der Han-Chinesen und Thailänder. Wann immer möglich, sollten diese Personen vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen auf dieses Allel untersucht werden. Wenn Patienten dieser ethnischen Herkunft positiv auf das HLA-B*1502-Allel getestet werden, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.

Aufgrund der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann erwogen werden, genetisch gefährdete Populationen auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 zu testen.

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

Es gibt einige 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 SJS, TEN, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser Hautausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels ist in den verschiedenen ethnischen Gruppen sehr unterschiedlich. Das HLA-A*3101-Allel hat eine Prävalenz von 2 bis 5 % in der europäischen Bevölkerung und von etwa 10 % in der japanischen Bevölkerung. Das Vorliegen des HLA-A*3101-Allels kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (meist weniger schwerwiegend) 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.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Empfehlung für ein HLA-A*3101-Screening vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Verbindungen stützen würden.

Wenn bekannt ist, dass Patienten europäischer Abstammung oder japanischer Herkunft positiv für das HLA-A*3101-Allel sind, kann die Verwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Verbindungen in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken übersteigt.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei 1,5 % der Patienten auf, die mit Eslicarbazepinacetat behandelt wurden. Eine Hyponatriämie ist in den meisten Fällen asymptomatisch, kann jedoch von klinischen Symptomen wie Verschlimmerung von Anfällen, Verwirrungszustand und vermindertem Bewusstsein begleitet sein.

Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Dosis von Eslicarbazepinacetat zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung, die zu einer Hyponatriämie führt, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Serumnatriumspiegel vor und während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat untersucht werden. Außerdem sollte der Serumnatriumspiegel bestimmt werden, wenn klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls eine klinisch relevante Hyponatriämie auftritt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

PR-Intervall

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

Nierenfunktionsstörung

Bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten und die Dosis sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance (CLCR) angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit CLCR <30 ml/min wird die Anwendung aufgrund unzureichender Daten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Da die klinischen Daten bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind und pharmakokinetische und klinische Daten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung fehlen, sollte Eslicarbazepinacetat bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

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 von CYP3A4 und UDP-Glucuronyltransferase. *In vivo* zeigte Eslicarbazepin auf den Metabolismus von Arzneimitteln, die vorwiegend durch Metabolisierung durch CYP3A4 eliminiert werden (z. B. Simvastatin). 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-Glucuronyltransferase eliminiert werden. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit Eslicarbazepin MEDITOP 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 MEDITOP kurz vor oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosisanpassung erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Eslicarbazepin MEDITOP angewendet werden. Eslicarbazepin wirkt hemmende Eigenschaften in Bezug auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem Eslicarbazepinacetat und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 metabolisiert werden (z.B. Phenytoin).

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und Carbamazepin 400 mg zweimal täglich zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 32 %, was höchstwahrscheinlich auf eine Induktion der Glucuronidierung zurückzuführen ist. Es wurde keine Veränderung der Exposition gegenüber Carbamazepin oder seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Eslicarbazepinacetat bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin möglicherweise erhöht werden. Die Ergebnisse von Patientenstudien zeigten, dass die gleichzeitige Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen erhöhte: Diplopie, Koordinationsstörungen und Schwindel. Das Risiko einer Zunahme anderer spezifischer Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Verabreichung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat kann nicht ausgeschlossen werden.

Phenytoin

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

Lamotrigin

Glucuronidierung ist der wichtigste metabolische Weg für Eslicarbazepin und Lamotrigin, eine Wechselwirkung ist daher zu erwarten. Eine Studie an gesunden Probanden mit Eslicarbazepinacetat

1.200 mg einmal täglich zeigte eine geringe durchschnittliche pharmakokinetische Wechselwirkung (die Exposition von Lamotrigin verringerte sich um 15 %) zwischen Eslicarbazepinacetat und Lamotrigin, so dass keine Dosisanpassungen erforderlich sind. Aufgrund interindividueller Variabilität könnte dieser Effekt bei einigen Personen aber klinisch relevant sein.

Topiramat

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Verabreichung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich und Topiramat keine signifikante Veränderung der Exposition gegenüber Eslicarbazepinacetat, aber eine 18%ige Verringerung der Exposition gegenüber Topiramat, die höchstwahrscheinlich auf eine verringerte Bioverfügbarkeit von Topiramat zurückzuführen ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

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 Eslicarbazepinacetat, doch wurde dies nicht in konventionellen Wechselwirkungsstudien überprüft.

Oxcarbazepin

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

Andere Arzneimittel

Orales Kontrazeptivum

Die Anwendung von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum verwenden, zeigte eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition gegenüber Levonorgestrel bzw. Ethinylestradiol um 37 % bzw. 42 %, die höchstwahrscheinlich auf eine Induktion von CYP3A4 zurückzuführen ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Eslicarbazepin MEDITOP und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Eslicarbazepin MEDITOP eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt und 4.6).

Simvastatin

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition gegenüber Simvastatin um 50 % bei gleichzeitiger Verabreichung mit Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 verursacht wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eslicarbazepinacetat ist gegebenenfalls eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis erforderlich.

Rosuvastatin

Bei gesunden Probanden wurde bei gleichzeitiger Verabreichung mit Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich ein durchschnittlicher Rückgang der systemischen Exposition um 36-39 % festgestellt. Der Grund für diese Verringerung ist unbekannt, könnte jedoch durch eine Beeinträchtigung der Transporter-Aktivität von Rosuvastatin verursacht werden bzw. könnte auch im Zusammenhang mit der Induktion des Metabolismus von Rosuvastatin stehen. Da der Zusammenhang zwischen Exposition und Arzneimittelwirkung unklar ist, wird die Überwachung des Ansprechens auf die Therapie (z. B. Cholesterinspiegel) empfohlen.

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 der interindividuellen Variabilität der Wechselwirkung sollte jedoch in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Behandlung mit Warfarin und Eslicarbazepinacetat besonderes

Augenmerk auf die Überwachung des INR gelegt werden.

Digoxin

Eine Studie an gesunden Probanden zeigte keinen Einfluss von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin, was darauf hindeutet, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den Transporter P-Glykoprotein hat.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)

Aufgrund einer strukturellen Verwandtschaft von Eslicarbazepinacetat mit trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAOIs theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemeine mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln verbundene Risiken

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat wirksam verhüten. Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Behandlung 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 Verhütungsmethodeneinschließlich einer Barrierenmethode 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 MEDITOP 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 eine mögliche Ursache für fötale Missbildungen ist. 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. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollte das Stillen während der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat unterbrochen werden.

Fertilität

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

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

Eslicarbazepin MEDITOP hat einen 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. Daher sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die für das Bedienen von Maschinen oder das Führen eines Fahrzeugs erforderlich sind, beeinträchtigt sein können, und es wird ihnen empfohlen, dies so lange nicht zu tun, bis festgestellt wurde, dass ihre Fähigkeit, solche Tätigkeiten auszuführen, nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien (Begleittherapie und Monotherapie) wurden 2 434 Patienten mit partiell auftretenden Anfällen mit Eslicarbazepinacetat behandelt (1 983 erwachsene Patienten und 451 pädiatrische Patienten) und bei 51 % dieser Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich leicht bis mäßig ausgeprägt und traten vorwiegend während der ersten Wochen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat auf.

Bei den Risiken, die für Eslicarbazepinacetat ermittelt wurden, handelt es sich hauptsächlich um

klassenbezogene, dosisabhängige unerwünschte Wirkungen. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Begleittherapiestudien mit erwachsenen Epilepsiepatienten und in einer aktiven kontrollierten Monotherapiestudie zum Vergleich von Eslicarbazepinacetat mit Carbamazepin mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden, waren Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die meisten Nebenwirkungen wurden bei <3 % der Probanden in jeder Behandlungsgruppe gemeldet.

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung mit der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehend sind die Nebenwirkungen von Eslicarbazepinacetat aus klinischen Studien und der Überwachung nach dem Inverkehrbringen tabellarisch aufgeführt.

Für die Einteilung der Nebenwirkungen in sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), selten ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wurde die folgende Konvention verwendet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Eslicarbazepinacetat, die aus klinischen Studien und der Überwachung nach dem Inverkehrbringen stammen

Organsystemklasse	Sehr häufig	Gewöhnlich	Ungewöhnlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems			Anämie	Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Störungen			Hypothyreose	
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektrolyt-Ungleichgewicht, Dehydratation, Hypochlorämie	Syndrom der inadäquaten ADH - Sekretion mit Anzeichen und Symptomen wie Lethargie, Übelkeit Schwindel, Abnahme des Serum (Blut) Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und andere neurologische Anzeichen und Symptome.

Psychische Störungen		Schlaflosigkeit	Psychotische Störung, Apathie, Depression, Nervosität, Unruhe, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Verwirrtheit, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Retardierung, Angstzustände	
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		Diplopie, verschwommene Sehen	Sehstörungen, Oszillopsie, binokulare Augenbewegungsstörung, okuläre Hyperämie	
Ohr- und Labyrinth-Erkrankungen		Schwindel	Hörschwäche, Tinnitus	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (einschließlich einer hypertensiven Krise), Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush, peripheres Kältegefühl	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Nasenbluten, Brustschmerzen	
Magen-Darm-Erkrankungen		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzündung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag	Alopezie, trockene Haut, Hyperhidrose, Erythem, Hauterkrankung, Pruritus, allergische Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Angioödem, Urtikaria
Erkrankungen des Bewegungsapparats und des Bindegewebes			Myalgie, Knochenstoffwechselstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	
Nieren- und Harnwegserkrankungen			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, Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin Anstieg	

			, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Leberenzyme erhöht	
Verletzung, Vergiftung und verfahrenstechnische Komplikationen			Arzneimitteltoxizität, Sturz, Brandwunden	

Beschreibung ausgesuchter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Auges und des Nervensystems

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

PR-Intervall

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

Klassenspezifische Nebenwirkungen

Seltene Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepression, anaphylaktische Reaktionen, systemischer Lupus erythematosus oder schwerwiegende Herzrhythmusstörungen traten während der placebokontrollierten Studien des Epilepsieprogramms mit Eslicarbazepinacetat nicht auf. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

Es wurde über eine verminderte Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Knochenbrüche bei Patienten berichtet, die eine Langzeittherapie mit den strukturell verwandten Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin erhielten. Der Mechanismus, durch den der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird, wurde nicht identifiziert.

Pädiatrische Patientengruppen

In placebokontrollierten Studien mit Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit partiell auftretenden Anfällen (238 Patienten, die mit Eslicarbazepinacetat und 189 mit Placebo behandelt wurden) traten bei 35,7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 19 % der mit Placebo behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen in der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Gruppe waren Diplopie (5,0 %), Somnolenz (8,0 %) und Erbrechen (4,6 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Eslicarbazepinacetat ist im Allgemeinen in allen Altersgruppen ähnlich. In der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mehr als zwei

mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten beobachtet wurden, Diplopie (9,5 %), Somnolenz (7,4 %), Schwindel (6,3 %), Krämpfe (6,3 %) und Übelkeit (3,2 %); in der Altersgruppe von 12 bis 18 Jahren waren es Somnolenz (7,4 %), Erbrechen (4,2 %), Diplopie (3,2 %) und Müdigkeit (3,2 %). Die Sicherheit von Eslicarbazepinacetat bei Kindern im Alter von 0-6 Jahren ist bisher noch nicht bekannt.

Das Sicherheitsprofil von Eslicarbazepinacetat war bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Allgemeinen ähnlich, mit Ausnahme von Unruhe (häufig, 1,3%) und Bauchschmerzen (häufig, 2,1%), die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen. Schwindel, Somnolenz, Schwindel, Asthenie, Gangstörungen, Tremor, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Sehstörungen, Diarrhoe, Hautausschlag und Hyponatriämie traten bei Kindern seltener auf als bei Erwachsenen. Allergische Dermatitis (selten, 0,8 %) wurde nur in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe berichtet.

Die Daten zur Langzeitsicherheit in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe, die aus den offenen Verlängerungen der Phase-III-Studie gewonnen wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels und ergaben keine neuen Erkenntnisse, die Anlass zur Besorgnis gaben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die nach einer Überdosierung von Eslicarbazepinacetat beobachteten Symptome sind in erster Linie mit zentralnervösen Beschwerden (z. B. Anfälle aller Art, Status epilepticus) und Herzstörungen (z. B. Herzrhythmusstörungen) verbunden. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Eine symptomatische und unterstützende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat können, falls erforderlich, durch Hämodialyse wirksam entfernt werden (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Mechanismus der Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus von Eslicarbazepinacetat ist nicht bekannt. Elektrophysiologische In-vitro-Studien deuten jedoch darauf hin, dass sowohl Eslicarbazepinacetat als auch seine Metaboliten den inaktivierten Zustand von spannungsabhängigen Natriumkanälen stabilisieren, wodurch ihre Rückführung in den aktiven Zustand verhindert und somit wiederholte neuronale Zündungen verhindert werden.

Pharmakodynamische Wirkung

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

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene Patientengruppe

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Zusatztherapie wurde in vier doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien an 1 703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die auf eine Behandlung mit einem bis drei gleichzeitig verabreichte Antiepileptika nicht ansprechen, nachgewiesen. In diesen Studien waren Oxcarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde in Dosierungen von 400 mg (nur in den Studien -301 und -302), 800 mg und 1.200 mg, einmal täglich, geprüft. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo bei der Verringerung der Anfallshäufigkeit über einen 12-wöchigen Erhaltungszeitraum. Der Prozentsatz der Probanden mit einer $\geq 50\%$ igen Verringerung der Anfallshäufigkeit in den Phase-III-Studien (1581 analysierte Probanden) 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-kontrollierte Freisetzung) Studie nachgewiesen, an der 815 randomisierte erwachsene Patienten mit neu diagnostizierten partiell auftretenden Anfällen teilnahmen. Eslicarbazepinacetat wurde in einmal täglicher Dosierung von 800 mg, 1.200 mg und 1.600 mg getestet. Die Dosen des aktiven Vergleichspräparats, Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung, betrugen zweimal täglich 200 mg, 400 mg und 600 mg. Alle Probanden wurden auf die niedrigste Dosisstufe randomisiert, und nur wenn ein Anfall auftrat, sollten die Probanden auf die nächste Dosisstufe hochgestuft werden. Von den 815 randomisierten Patienten wurden 401 Patienten mit Eslicarbazepinacetat einmal täglich behandelt [271 Patienten (67,6 %) blieben bei einer Dosis von 800 mg, 70 Patienten (17,5 %) blieben bei einer 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 betrachtet wurden, wurden 71,1 % der Probanden in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe und 75,6 % in der Carbamazepin-Gruppe mit kontrollierter Freisetzung während des 26-wöchigen Bewertungszeitraums als anfallsfrei eingestuft (durchschnittliche Risikodifferenz -4,28 %, 95 % Konfidenzintervall: [-10,30; 1,74]. Der während des 26-wöchigen Bewertungszeitraums beobachtete Behandlungseffekt blieb über ein Jahr der Behandlung erhalten, wobei 64,7 % der Probanden mit Eslicarbazepinacetat und 70,3 % der Probanden mit Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung als anfallsfrei eingestuft wurden (durchschnittliche Risikodifferenz -5,46 %, 95 % Konfidenzintervall: [-11,88; 0,97]. Bei der Analyse des Behandlungsversagens (Anfallsrisiko) auf der Grundlage der Analyse der Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression) betrugen die Kaplan-Meier-Schätzungen des Anfallsrisikos am Ende des Bewertungszeitraums 0,06 mit Carbamazepin und 0,12 mit Eslicarbazepinacetat und am Ende eines Jahres mit einem zusätzlich erhöhten Risiko auf 0,11 mit Carbamazepin und 0,19 mit Eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit, dass die Probanden die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, 0,26 für Eslicarbazepinacetat und 0,21 für Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung.

Die Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Umstellung auf eine Monotherapie wurde in 2 doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien an 365 erwachsenen Patienten mit partiell auftretenden Anfällen untersucht. Eslicarbazepinacetat wurde in einmal täglicher Dosierung von 1.200 mg und 1.600 mg getestet. Die Raten der Anfallsfreiheit betrugen während der gesamten 10-wöchigen Monotherapie 7,6 % (1.600 mg) bzw. 8,3 % (1.200 mg) in einer Studie und 10,0 % (1.600 mg) bzw. 7,4 % (1.200 mg) in der anderen Studie.

Ältere Patientengruppe

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat wurden als Zusatztherapie bei partiellen Anfällen bei älteren Patienten in einer nicht kontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen in dieser Population (65,3 %) ähnlich ist wie in der allgemeinen Population, die an den doppelblinden Epilepsiestudien teilgenommen hat (66,8 %). Die häufigsten Einzelnebenwirkungen waren Schwindel (12,5 % der Probanden), Somnolenz (9,7 %), Müdigkeit, Krämpfe und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen

Atemwege Infektion 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 Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei älteren Menschen). Es liegen nur begrenzte Daten zur Monotherapie in der älteren Bevölkerung vor. Nur wenige Probanden (N=27) im Alter von über 65 Jahren wurden mit Eslicarbazepinacetat in einer Monotherapie-Studie behandelt.

Pädiatrische Patientengruppen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurden als Zusatztherapie bei partiell auftretenden Anfällen bei Kindern in einer Phase-II-Studie bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren (N=123) und einer Phase-III-Studie bei Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren (N=304) untersucht. Beide Studien waren doppelblind und placebokontrolliert und hatten eine Erhaltungsdauer von 8 Wochen (Studie 208) bzw. 12 Wochen (Studie 305). Studie 208 umfasste 2 zusätzliche langfristige, offene Verlängerungen (1 Jahr in Teil II und 2 Jahre in Teil III) und Studie 305 umfasste 4 anschließende langfristige, offene Verlängerungszeiträume (1 Jahr in den Teilen II, III und IV und 2 Jahre in Teil V). Eslicarbazepinacetat wurde in einmal täglicher Dosierung von 20 und 30 mg/kg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 mg/Tag getestet. Die Zieldosis betrug 30 mg/kg/Tag in Studie 208 und 20 mg/kg/Tag in Studie 305. Die Dosis konnte je nach Verträglichkeit und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

In der Doppelblindphase der Phase-II-Studie war die Bewertung der Wirksamkeit ein sekundäres Ziel. Der kleinste quadratische Mittelwert der Verringerung der standardisierten Anfallshäufigkeit vom Ausgangswert bis zur Erhaltungsphase war bei Eslicarbazepinacetat (-34,8 %) signifikant ($p < 0,001$) höher als bei Placebo (-13,8 %). Zweiundvierzig Patienten (50,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe waren Responder (≥ 50 % Verringerung der standardisierten Anfallshäufigkeit), was einen signifikanten Unterschied darstellt ($p = 0,009$).

In der Doppelblindphase der Phase-III-Studie war die mittlere Verringerung der standardisierten Anfallshäufigkeit unter Eslicarbazepinacetat (-18,1 % gegenüber dem Ausgangswert) anders als unter Placebo (-8,6 % gegenüber dem Ausgangswert), jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,2490$). Einundvierzig Patienten (30,6 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 40 Patienten (31,0 %) in der Placebo-Gruppe waren Responder (≥ 50 % Verringerung der standardisierten Anfallshäufigkeit), was einen nicht signifikanten Unterschied ergab ($p = 0,9017$). Für die Phase-III-Studie wurden *Post-hoc*-Subgruppenanalysen nach Altersschichten und über 6 Jahren sowie nach Dosis durchgeführt. Bei Kindern über 6 Jahren waren 36 Patienten (35,0 %) in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu 29 Patienten (30,2 %) in der Placebo-Gruppe Responder ($p = 0,4759$), und der kleinste quadratische Mittelwert der Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit war in der Eslicarbazepinacetat-Gruppe im Vergleich zu Placebo höher (-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 wurden auf die maximal mögliche Dosis (30 mg/kg/Tag) titriert. Wenn man Patienten im Alter von 6 Jahren und jünger ausschließt, waren 14 (48,3 %) und 11 (30,6 %) der Patienten in der Eslicarbazepinacetat- bzw. Placebogruppe Responder ($p = 0,1514$). Obwohl diese *Post-hoc*-Subgruppenanalysen nur begrenzt aussagekräftig sind, deuten die Daten auf einen alters- und dosisabhängigen Anstieg der Effektstärke hin.

In der anschließenden einjährigen Open-Label-Erweiterung (Teil II) der Phase-III-Studie (ITT-Set N=225) lag die Gesamtansprechrate bei 46,7 % (mit einem stetigen Anstieg von 44,9 % (Wochen 1-4) auf 57,5 % (Wochen > 40)). Die gesamte standardisierte Anfallshäufigkeit lag im Median bei 6,1 (abnehmend von 7,0 (Wochen 1-4) auf 4,0 (Wochen > 40), was zu einer medianen relativen Veränderung gegenüber dem Ausgangszeitraum von -46,7% führte). Die mediane relative Veränderung war in der vorherigen Placebogruppe größer (-51,4 %) als in der vorherigen ESL-Gruppe (-40,4 %). Der Anteil der Patienten mit einer Exazerbation (Anstieg um ≥ 25 %) im Vergleich zum Ausgangszeitraum betrug 14,2 %.

In den anschließenden 3 offenen Verlängerungen (ITT-Set N=148) betrug die Gesamtansprechrate 26,6 % im Vergleich zu den Baseline-Teilen III-V (d. h. den letzten 4 Wochen in Teil II). Die gesamte standardisierte Anfallshäufigkeit lag im Median bei 2,4 (was zu einer medianen relativen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert Teil III-V von -22,9 % führte). Der mediane relative Gesamtrückgang in Teil I war bei den mit ESL behandelten Patienten größer (-25,8%) als bei den mit Placebo behandelten Patienten (-16,4%). Der Gesamtanteil der Patienten mit Exazerbationen (Anstieg von ≥ 25 %) im Vergleich zu den Baseline-Teilen III-V betrug 25,7 %.

Von den 183 Patienten, die die Teile I und II der Studie abgeschlossen hatten, wurden 152 Patienten in Teil III aufgenommen. Davon hatten 65 Patienten während des doppelblinden Teils der Studie ESL und 87 Patienten ein Placebo erhalten. 14 Patienten (9,2 %) schlossen die offene Behandlung mit ESL bis Teil V ab. Der häufigste Grund für einen Abbruch während eines Studienabschnitts war das Verlangen des Sponsors (30 Patienten in Teil III [19,7 % der Patienten, die an Teil III teilnahmen], 9 in Teil IV [9,6 % der Patienten, die an Teil IV teilnahmen] und 43 in Teil V [64,2 % der Patienten, die an Teil V teilnahmen]).

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen der unkontrollierten Open-Label-Daten wurde das langfristige Ansprechen auf Eslicarbazepinacetat in den Open-Label-Teilen der Studie insgesamt beibehalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit dem Eslicarbazepinacetat enthaltenden Referenzarzneimittel in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zur Behandlung von Epilepsie mit partiellen Anfällen aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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 der Verabreichung erreicht (t_{max}). Die Bioverfügbarkeit kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin wiedergefunden wurden, mehr als 90 % der Dosis von Eslicarbazepinacetat entsprach.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) ist bei oraler Verabreichung von Eslicarbazepin als zerkleinerte Tablette, die in Apfelmus gemischt und mit Wasser verabreicht wird, vergleichbar mit der einer ganzen Tablette.

Verteilung

Die Bindung von Eslicarbazepin an Plasmaproteine ist relativ gering (<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 durch die Anwesenheit von Eslicarbazepin nicht signifikant beeinflusst.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung nach 4 bis 5 Tagen erreicht, was mit einer effektiven Halbwertszeit in der Größenordnung von 20-24 Stunden übereinstimmt. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13-20 Stunden. Geringfügige Metaboliten im Plasma sind R-Licarbazepin und Oxcarbazepin, die sich als aktiv erwiesen haben,

sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

Eslicarbazepin ist ein schwacher Induktor von CYP3A4 und hat hemmende Eigenschaften in Bezug auf CYP2C19 (wie in Abschnitt 4.5 angegeben).

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

Elimination

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

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

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

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren wird die Anwendung von Eslicarbazepinacetat nicht empfohlen. In diesem Alter 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.

Pädiatrische Patientengruppen

Ähnlich wie bei Erwachsenen wird Eslicarbazepinacetat 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 der Verabreichung erreicht (t_{max}). Es wurde gezeigt, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf das Verteilungsvolumen und die Clearance hat. Darüber hinaus konnte eine vom Gewicht unabhängige Rolle des Alters für die Clearance von Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden, insbesondere für die jüngste Altersgruppe (2-6 Jahre).

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter:

Die Pharmakokinetik der Patientengruppe zeigt, dass in der Untergruppe der Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren Dosen von 27,5 mg/kg/Tag und 40 mg/kg/Tag erforderlich sind, um Expositionen zu erreichen, die den therapeutischen Dosen von 20 und 30 mg/kg/Tag bei Kindern über 6 Jahren entsprechen.

Kinder im Alter von über 6 Jahren

Die Pharmakokinetik der Patientengruppe zeigt, dass bei Kindern über 6 Jahren und Erwachsenen mit 800 bzw. 1200 mg Eslicarbazepinacetat einmal täglich eine vergleichbare Eslicarbazepin-Exposition zwischen 20 und 30 mg/kg/Tag beobachtet wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierstudien beobachteten Nebenwirkungen traten bei Expositionsniveaus auf, die deutlich unter den klinischen Expositionsniveaus für Eslicarbazepin (dem wichtigsten und pharmakologisch aktiven Metaboliten von Eslicarbazepinacetat) lagen. Daher wurden aus den Expositionsdaten der Tiermodelle keine Sicherheitsabstände abgeleitet.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an der Ratte wurden Anzeichen von Nephrotoxizität beobachtet, nicht jedoch in Studien an Mäusen oder Hunden, was mit einer Verschlimmerung der spontan chronisch-progredienten Nephropathie bei dieser Tierart vereinbar ist.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Mäuse und Ratten wurde eine zentrilobuläre Leberhypertrophie beobachtet, und in der Karzinogenitätsstudie an Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren festgestellt; diese Befunde stehen im Einklang mit einer Induktion hepatischer mikrosomaler Enzyme, ein Effekt, der bei Patienten, die Eslicarbazepinacetat erhalten, nicht beobachtet wurde.

Untersuchungen an Jungtieren

In Studien mit wiederholter Verabreichung an jungen Hunden war das Toxizitätsprofil mit dem bei erwachsenen Tieren beobachteten vergleichbar. In der 10-Monats-Studie wurde bei hochdosierten weiblichen Tieren eine Abnahme des Knochenmineralgehalts, der Knochenfläche und/oder der Knochenmineraldichte in Lendenwirbeln und/oder Oberschenkelknochen beobachtet, und zwar bei Expositionswerten, die unter den klinischen Expositionswerten von Eslicarbazepin bei Kindern lagen.

Studien über Genotoxizität mit Eslicarbazepinacetat ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Bei weiblichen Ratten wurde eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit beobachtet; die in der Fruchtbarkeitsstudie mit Mäusen beobachtete Abnahme der Einnistungen und der lebenden

Embryonen könnte ebenfalls auf Auswirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit hindeuten; die Anzahl der Corpus luteum wurde jedoch nicht untersucht. Eslicarbazepinacetat war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen, führte jedoch bei der Maus zu Skelettanomalien. In Embryotoxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden bei maternal toxischen Dosen Ossifikationsverzögerungen, verminderte Gewichte des Fötus und eine Zunahme kleinerer Skelett- und Viszeral Anomalien beobachtet. Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung der F1-Generation wurde in peri-/postnatalen Studien an Mäusen und Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel benötigt keine besonderen Anforderungen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

durchsichtig, farblos PVC/PVDC/ /AI Blase Packungsgröße: 30, 60 oder 90 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDITOP Pharmaceutical Ltd. Ady Endre utca 1.
2097 Pilisborosjenő/Pest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER

7003336.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.06.2022.

10. STAND DER INFORMATION

22.03.2024.