ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiße, längliche Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 200’ eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe.
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Zebinix darf nur als Ergänzung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. (siehe Abschnitt 5.1)

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:
- Cl_{Kr} >60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- Cl_{Kr} 30-60 ml/min: Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich oder 400 mg jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg. Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.
- Cl_{Kr} <30 ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

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

bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.
Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Erhöhung der aktiven Metaboliten führen kann.
Es gibt keine Erfahrung in Bezug auf das Absetzen der begleitenden Anwendung eines antiepileptischen Arzneimittels während der Behandlung mit Zebinix (das heißt Umstellung auf Monotherapie).

Hautreaktionen
Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,1 % aller Personen auf, die in placebo-kontrollierten Zusatzstudien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten
Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.
Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.
Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels ist vernachlässigbar z. B. bei Personen europäischer Abstammung, untersuchten afrikanischen und hispanischen Populationen sowie Japanern und Koreanern (< 1 %).

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern
Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser 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 1,2 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

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

mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin
In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der 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 Glukuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition

gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der 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.

<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 Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

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

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

Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin
Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von 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.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)
Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung
Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität). Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

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

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

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, 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 placebo-kontrollierten Studien mit 1.842 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (1.282 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 560 mit Placebo behandelt), traten bei 50.7 % der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 27.7 % der mit Placebo behandelten Patienten, Nebenwirkungen auf.

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

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für erwachsene Epilepsie-Patienten berichtet wurden, waren für die Placebo- und Eslicarbazepinacetat-Gruppen Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der behandlungsbedingten Nebenwirkungen zeigten sich bei mehr als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die auf der Grundlage der Überprüfung der vollständigen Eslicarbazepinacetat-Sicherheitsdatenbank identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.
Die erste Überprüfung erfolgte unter Berücksichtigung aller unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Epilepsie-Doppelblindstudien in der gesamten Eslicarbazepinacetat-Gruppe.
Die folgenden Gesichtspunkte wurden ebenfalls berücksichtigt: Inzidenzraten höher als unter Placebo, Schweregrad, Vorliegen eines schwerwiegenden UE und Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall, Konsistenz mit der Pharmakologie von Eslicarbazepinacetat sowie Daten aus unverblindeten Studienphasen und Post-Marketing-Sicherheitsdaten.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ≥ 1/10; häufig ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100; selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000 und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozyto-penie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunter-funktion		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleich-gewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts - Syndrom, Verwirrtheits-zustand, Stimmungs-schwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, psychotische Erkrankung		

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeits-störung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichts-störungen	Abnorme Koordination, Gedächtnisstörung, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie,Geruchst äuschung, zerebellares Syndrom, Konvulsion, periphere Neuropathie, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, brennendes Gefühl, Parästhesien, Migräne		
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommene Sicht	Sehstörung, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglich-keitsstörung, 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 Gastrointestinal-trakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzün-dung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz		Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemische n Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwech selstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme		
Untersuchungen			Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Transaminase erhöht		

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxi-zität, Sturz, Brandwunden		

Beschreibung von ausgewählten Nebenwikungen

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

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

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen
Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson Syndrom), systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

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

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

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat wurden Symptome des Zentralnervensystems wie Schwindel, Gehstörungen und eine Halbseitenschwäche beobachtet. Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.
Der Anteil der Studienteilnehmern in der Phase III Studien mit einer Verringerung $\geq$ 50 % (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19.3 % für Placebo, 20.8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30.5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35.3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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

Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten einzelnen unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die maximale Wirkung (t_{max}) von Eslicarbazepin ist 2 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin 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 höchste Plasmakonzentration (C_{max}) von Eslicarbazepin wurde 2 - 3 Stunden und eine Steady-State-Plasmakonzentration 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. 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.

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

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

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

Geschlecht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile v

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/021-023

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 400 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiße, runde, bikonvexe Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 400’ eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Zebinix darf nur als Ergänzung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. (siehe Abschnitt 5.1)

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:
- Cl_{Kr} >60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- Cl_{Kr} 30-60 ml/min: Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich oder 400 mg jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg. Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.
- Cl_{Kr} <30 ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

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

bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.
Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Erhöhung der aktiven Metaboliten führen kann.
Es gibt keine Erfahrung in Bezug auf das Absetzen der begleitenden Anwendung eines antiepileptischen Arzneimittels während der Behandlung mit Zebinix (das heißt Umstellung auf Monotherapie).

Hautreaktionen
Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,1 % aller Personen auf, die in placebo-kontrollierten Zusatzstudien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten
Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.
Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.
Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels ist vernachlässigbar z. B. bei Personen europäischer Abstammung, untersuchten afrikanischen und hispanischen Populationen sowie Japanern und Koreanern (< 1 %).

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern
Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser 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 1,2 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

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

mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin
In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der 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 Glukuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition

gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der 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.

<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 Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

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

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

Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin
Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von 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.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)
Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung
Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität). Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

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

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

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, 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 placebo-kontrollierten Studien mit 1.842 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (1.282 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 560 mit Placebo behandelt), traten bei 50.7% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 27.7% der mit Placebo behandelten Patienten, Nebenwirkungen auf.

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

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für erwachsene Epilepsie-Patienten berichtet wurden, waren für die Placebo- und Eslicarbazepinacetat-Gruppen Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der behandlungsbedingten Nebenwirkungen zeigten sich bei mehr als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die auf der Grundlage der Überprüfung der vollständigen Eslicarbazepinacetat-Sicherheitsdatenbank identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.
Die erste Überprüfung erfolgte unter Berücksichtigung aller unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Epilepsie-Doppelblindstudien in der gesamten Eslicarbazepinacetat-Gruppe.
Die folgenden Gesichtspunkte wurden ebenfalls berücksichtigt: Inzidenzraten höher als unter Placebo, Schweregrad, Vorliegen eines schwerwiegenden UE und Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall, Konsistenz mit der Pharmakologie von Eslicarbazepinacetat sowie Daten aus unverblindeten Studienphasen und Post-Marketing-Sicherheitsdaten.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ≥ 1/10; häufig ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100; selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000 und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozyto-penie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichke it		
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunter-funktion		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleich-gewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts - Syndrom, Verwirrtheits-zustand, Stimmungs-schwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, psychotische Erkrankung		

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeits-störung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichts-störungen	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 Augenbeweglich-keitsstörung, 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 Gastrointestinal-trakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzün-dung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz		Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechselstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme		
Untersuchungen			Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Transaminase erhöht		

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxi-zität, Sturz,Brandwunden		

Beschreibung von ausgewählten Nebenwikungen

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

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

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen
Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson Syndrom), systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

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

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

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat wurden Symptome des Zentralnervensystems wie Schwindel, Gehstörungen und eine Halbseitenschwäche beobachtet. Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.
Der Anteil der Studienteilnehmern in der Phase III Studien mit einer Verringerung ≥ 50 % (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19.3 % für Placebo, 20.8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30.5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35.3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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

Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten einzelnen unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die maximale Wirkung (t_{max}) von Eslicarbazepin ist 2 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin 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 höchste Plasmakonzentration (C_{max}) von Eslicarbazepin wurde 2 - 3 Stunden und eine Steady-State-Plasmakonzentration 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. 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.

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

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

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

Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiße, längliche Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 600’eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Zebinix darf nur als Ergänzung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. (siehe Abschnitt 5.1)

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:
- Cl_{Kr} >60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- Cl_{Kr} 30-60 ml/min: Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich oder 400 mg jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg. Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.
- Cl_{Kr} <30 ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.
Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Erhöhung der aktiven Metaboliten führen kann.
Es gibt keine Erfahrung in Bezug auf das Absetzen der begleitenden Anwendung eines antiepileptischen Arzneimittels während der Behandlung mit Zebinix (das heißt Umstellung auf Monotherapie).

Hautreaktionen
Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,1 % aller Personen auf, die in placebo-kontrollierten Zusatzstudien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

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

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.
Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.
Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels ist vernachlässigbar z. B. bei Personen europäischer Abstammung, untersuchten afrikanischen und hispanischen Populationen sowie Japanern und Koreanern (< 1 %).

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern
Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser 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 1,2 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

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

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

individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der 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.

<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 Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

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

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

Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin
Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von 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.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)
Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung
Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität). Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

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

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

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, 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 placebo-kontrollierten Studien mit 1.842 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (1.282 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 560 mit Placebo behandelt), traten bei 50.7% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 27.7% der mit Placebo behandelten Patienten, Nebenwirkungen auf.

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

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für erwachsene Epilepsie-Patienten berichtet wurden, waren für die Placebo- und Eslicarbazepinacetat-Gruppen Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der behandlungsbedingten Nebenwirkungen zeigten sich bei mehr als 3% der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die auf der Grundlage der Überprüfung der vollständigen Eslicarbazepinacetat-Sicherheitsdatenbank identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.
Die erste Überprüfung erfolgte unter Berücksichtigung aller unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Epilepsie-Doppelblindstudien in der gesamten Eslicarbazepinacetat-Gruppe.
Die folgenden Gesichtspunkte wurden ebenfalls berücksichtigt: Inzidenzraten höher als unter Placebo, Schweregrad, Vorliegen eines schwerwiegenden UE und Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall, Konsistenz mit der Pharmakologie von Eslicarbazepinacetat sowie Daten aus unverblindeten Studienphasen und Post-Marketing-Sicherheitsdaten.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ≥ 1/10; häufig ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100; selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000 und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozyto-penie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichk eit		
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunter -funktion		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleich -gewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeits -defizit-/ Hyperaktivitäts - Syndrom, Verwirrtheits-zustand, Stimmungs-schwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, psychotische Erkrankung		

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeits-störung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichts-störungen	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 Augenbeweglich-keitsstörung, 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 Gastrointestinal-trakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, , Zahnfleischentzü n-dung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz		Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen , Knochenstoffwec hselstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektio n		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme		
Untersuchungen			Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Transaminase erhöht		

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxi-zität, Sturz, Brandwunden		

Beschreibung von ausgewählten Nebenwikungen

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

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

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen
Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson Syndrom), systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

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

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

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat wurden Symptome des Zentralnervensystems wie Schwindel, Gehstörungen und eine Halbseitenschwäche beobachtet. Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.
Der Anteil der Studienteilnehmern in der Phase III Studien mit einer Verringerung ≥ 50 % (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19.3 % für Placebo, 20.8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30.5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35.3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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

Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten einzelnen unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer), Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Eslicarbazepinacetat wird weitgehend in Eslicarbazepin umgewandelt. Die Plasmaspiegel von Eslicarbazepinacetat bleiben normalerweise unter der Quantifizierungsgrenze nach oraler Anwendung. Die maximale Wirkung (t_{max}) von Eslicarbazepin ist 2 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bioäquivalenz kann als hoch angenommen werden, da die Menge an Metaboliten, die im Urin 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 höchste Plasmakonzentration (C_{max}) von Eslicarbazepin wurde 2 - 3 Stunden und eine Steady-State-Plasmakonzentration 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20 - 24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13 - 20 Stunden. 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.

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/007-011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiße, längliche Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 800’eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Zebinix darf nur als Ergänzung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg. Diese sollte nach ein bis zwei Wochen auf 800 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden. (siehe Abschnitt 5.1)

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Eingeschränkt Nierenfunktion
Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Dosis sollte daher entsprechend der Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) wie folgt angepasst werden:
- Cl_{Kr} >60 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig.
- Cl_{Kr} 30-60 ml/min: Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich oder 400 mg jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend einmal täglich 400 mg. Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.
- Cl_{Kr} <30 ml/min: die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Zebinix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bei Beendigung der Anwendung von Zebinix wird eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.
Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Erhöhung der aktiven Metaboliten führen kann.
Es gibt keine Erfahrung in Bezug auf das Absetzen der begleitenden Anwendung eines antiepileptischen Arzneimittels während der Behandlung mit Zebinix (das heißt Umstellung auf Monotherapie).

Hautreaktionen
Hautausschlag trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 1,1% aller Personen auf, die in placebo-kontrollierten Zusatzstudien an Epileptikern mit Zebinix behandelt wurden. Falls Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, muss Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

Das HLA-B*1502-Allel - bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen Asiaten
Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*1502-Allel bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung der als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bezeichneten schweren Hautreaktion nach einer Behandlung mit Carbamazepin verbunden ist. Da Eslicarbazepinacetat eine ähnliche chemische Struktur hat wie Carbamazepin, könnten für HLA-B*1502 positive Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein SJS nach Behandlung mit Eslicarbazepinacetat haben. Die Prävalenz von HLA-B*1502-Trägern beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern 10 %. Daher sollten diese Personen möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Fällt der Test auf das HLA-B*1502-Allel bei Patienten dieser Abstammung positiv aus, kann die Anwendung von Eslicarbazepinacetat erwogen werden, sofern der Nutzen höher eingeschätzt wird als das Risiko.
Wegen der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann die Testung von Populationen mit genetisch erhöhtem Risiko auf das Vorliegen von HLA-B*1502 erwogen werden.
Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels ist vernachlässigbar z. B. bei Personen europäischer Abstammung, untersuchten afrikanischen und hispanischen Populationen sowie Japanern und Koreanern (< 1 %).

Das HLA-A*3101-Allel - bei Populationen europäischer Abstammung und Japanern
Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder weniger schwer akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und makulopapulöser 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 1,2 % der Patienten auf, die mit Zebinix behandelt wurden. Eine Hyponatriämie verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Unter Umständen kann es jedoch zu klinischen Symptomen wie zum Beispiel einer Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder vermindertem Bewusstsein kommen. Die Häufigkeit einer Hyponatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Eslicarbazepinacetat abgesetzt werden.

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

mit einer Verlängerung des PR Intervalls in Verbindung gebracht werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin
In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 800 mg Eslicarbazepinacetat und zweimal täglich 400 mg Carbamazepin im Mittel zu einer 32 %igen Abnahme der Exposition gegenüber dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin, und zwar höchstwahrscheinlich durch Induktion der 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 Glukuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition

gegenüber Phenytoin, vermutlich infolge einer Inhibition von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion, könnte eine Erhöhung der Zebinixdosis und eine Verringerung der Phenytoindosis erforderlich sein.

Lamotrigin
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.

<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 Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Zebinix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

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

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

Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepin besondere Aufmerksamkeit auf die INR Bestimmung gerichtet werden.

Digoxin
Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte keinen Effekt von 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.

Monoamino Oxidase Hemmer (MAOIs)
Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Eslicarbazepin zu trizyklischen Antidepressiva ist eine Wechselwirkung zwischen Eslicarbazepinacetat und MAO-Hemmern theoretisch möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung
Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Zebinix und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fertilität). Falls Frauen während der Anwendung von Eslicarbazepinacetat schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, sollte die Anwendung von Zebinix gründlich überdacht werden. Es sollten nur minimal wirksame Dosen angewendet werden, und zumindest während der ersten drei Monate der Schwangerschaft ist, wenn irgend möglich, eine Monotherapie vorzuziehen. Patienten sollten über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden und auf die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen hingewiesen werden.

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

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

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige Patienten können unter Schwindel, Schläfrigkeit oder Sehstörungen leiden, vor allem zu Behandlungsbeginn. Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zum Bedienen von Maschinen oder zum Führen eines Fahrzeugs nötig sind, 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 placebo-kontrollierten Studien mit 1.842 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (1.282 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 560 mit Placebo behandelt), traten bei 50.7% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 27.7% der mit Placebo behandelten Patienten, Nebenwirkungen auf.

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

Die für Zebinix beobachteten Risiken sind hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen, die auf die therapeutische Klasse zurückzuführen sind. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für erwachsene Epilepsie-Patienten berichtet wurden, waren für die Placebo- und Eslicarbazepinacetat-Gruppen Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Mehrheit der behandlungsbedingten Nebenwirkungen zeigten sich bei mehr als 3 % der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die auf der Grundlage der Überprüfung der vollständigen Eslicarbazepinacetat-Sicherheitsdatenbank identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.
Die erste Überprüfung erfolgte unter Berücksichtigung aller unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den Epilepsie-Doppelblindstudien in der gesamten Eslicarbazepinacetat-Gruppe.
Die folgenden Gesichtspunkte wurden ebenfalls berücksichtigt: Inzidenzraten höher als unter Placebo, Schweregrad, Vorliegen eines schwerwiegenden UE und Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall, Konsistenz mit der Pharmakologie von Eslicarbazepinacetat sowie Daten aus unverblindeten Studienphasen und Post-Marketing-Sicherheitsdaten.

Für die Klassifikation von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig ≥ 1/10; häufig ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100; selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000 und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Thrombozyto-penie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen			Schilddrüsenunter-funktion		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyponatriämie, verminderter Appetit	Elektolytungleich-gewicht, Dehydrierung, Hypochlorämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeits-defizit-/ Hyperaktivitäts - Syndrom, Verwirrtheits-zustand, Stimmungs-schwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, psychotische Erkrankung		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit	Kopfschmerzen, Aufmerksamkeit s-störung, Tremor, Ataxie, Gleichgewichts-störungen	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 Augenbeweglich-keitsstörung, 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 Gastrointestinal-trakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Verstopfung, dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Zahnfleischentzün-dung, Teerstuhl, Zahnschmerzen	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebererkrankung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautausschlag	Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Hauterkrankung, Juckreiz		Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemische n Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelschmerzen, Knochenstoffwechse lstörung, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnwegsinfektion		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Störungen der Gangart, Asthenie	Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme		
Untersuchungen			Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, Blutdruck erhöht, Natrium im Blut erniedrigt, erniedrigter Chloridspiegel im Blut, Osteocalcin-Anstieg, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Transaminase erhöht		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Arzneimitteltoxi-zität, Sturz, Brandwunden		

Beschreibung von ausgewählten Nebenwikungen

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

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

Therapeutische Klasse betreffende Nebenwirkungen
Seltene unerwünschte Wirkungen wie Myelosuppression, anaphylaktische Reaktionen, schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson Syndrom), systemischer Lupus erythematosus oder schwere Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Eslicarbazepinacetat traten nicht auf während placebo-kontrollierter Studien des Epilepsieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nicht ausgeschlossen werden.

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

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

das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Eslicarbazepinacetat wurden Symptome des Zentralnervensystems wie Schwindel, Gehstörungen und eine Halbseitenschwäche beobachtet. Es ist kein spezielles Antidot bekannt. Eine symptomatische und begleitende Behandlung ist entsprechend anzuwenden. Metaboliten des Eslicarbazepinacetats können effektiv durch Hämodialyse entfernt werden, falls dies notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in vier doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.703 randomisierten erwachsenen Patienten mit partieller refraktärer Epilepsie, die mit ein bis drei antiepileptischen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt wurden. In diesen Studien waren Oxacarbazepin und Felbamat als zusätzliche Arzneimittel nicht erlaubt. Eslicarbazepinacetat wurde mit Dosen von 400 mg (nur in -301 und 302 Studien), 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen.
Der Anteil der Studienteilnehmern in der Phase III Studien mit einer Verringerung ≥ 50 % (1581 analysiert) der Anfallshäufigkeit betrug 19.3 % für Placebo, 20.8 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 30.5 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 35.3 % für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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

Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eslicarbazepinacetat als Begleittherapie bei älteren Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen wurden in einer unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 26 Wochen an 72 älteren Patienten (ab 65 Jahren) untersucht. Die Daten zeigen, dass die Inzidenz von unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen in dieser Population (65,3 %) mit der entsprechenden Inzidenz in der Allgemeinpopulation der in die doppelblinden Epilepsiestudien eingeschlossenen Patienten (66,8 %) vergleichbar ist. Die häufigsten einzelnen unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Schwindel (12,5 % der Studienteilnehmer),

Schläfrigkeit (9,7 %), Müdigkeit, Konvulsion und Hyponatriämie (jeweils 8,3 %), Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %). Insgesamt 50 der 72 Patienten, welche die Studie begonnen hatten, führten die 26-wöchige Behandlungsphase zu Ende, was einer Retentionsrate von 69,4 % entspricht (Angaben zur Anwendung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Biotransformation
Eslicarbazepinacetat wird schnell und weitestgehend in seinen aktiven Hauptmetaboliten Eslicarbazepin durch hydrolytische First-Pass-Metabolisierung biotransformiert. Die höchste Plasmakonzentration (C_{max}) von Eslicarbazepin wurde 2-3 Stunden und eine Steady-State-Plasmakonzentration 4 bis 5 Tage nach Einnahme bei einmal täglicher Dosierung erreicht. Dies entspricht einer Halbwertszeit im Bereich von 20-24 Stunden. In Studien mit gesunden Probanden und erwachsenen Epilepsiepatienten betrug die beobachtete Halbwertszeit von Eslicarbazepin 10 - 20 Stunden beziehungsweise 13-20 Stunden. 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.

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

Nierenfunktionsstörung
Die Metaboliten von Eslicarbazepinacetat werden aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich

renal ausgeschieden. Eine Studie an Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Clearance von der Nierenfunktion abhängig ist. Während der Behandlung mit Zebinix wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen.
Eine Hämodialyse entfernt Metaboliten von Eslicarbazepinacetat aus dem Plasma.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Mäusen und Ratten wurde eine 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium oder PVC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten verpackt.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/012-020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 20 oder 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/023

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 200 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 7, 14 oder 28 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 400 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Tabletten
14 Tabletten
28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 400 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 400 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 30 oder 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 600 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 600 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Tabletten
30 Tabletten
60 Tabletten
90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 800 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/514/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

zebinix 800 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 200 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

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

Zebinix wird bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits andere antiepileptische Arzneimittel einnehmen und noch immer unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

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

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

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

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

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

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

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

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

Zebinix kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zebinix ist erforderlich, um Unfallverletzungen wie Stürze zu vermeiden.
Das bei Patienten der Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder Thailänder erhöhte Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen nach einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen lässt sich durch einen Bluttest bestimmen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob bei Ihnen vor Einnahme von Zebinix ein Bluttest erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche
Zebinix darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

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

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

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen. Andererseits darf eine effektive Therapie mit Antiepileptika nicht unterbrochen werden, da eine Verschlimmerung der Erkrankung gefährlich für Mutter und Kind ist.

Stillen Sie nicht während der Einnahme von Zebinix. Es ist nicht bekannt, ob Zebinix in die Muttermilch übergeht.
Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.

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

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

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

Erwachsene
Es gibt zwei Dosierungsschemata für Erwachsene:

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

Erhaltungsdosis
Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.
Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Falls Sie älter sind, wird Ihr Arzt die geeignete Dosis für Sie finden.

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

Art der Anwendung
Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.
Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, gehen Sie sofort zu einem Arzt oder zur Notaufnahme eines Krankenhauses. Nehmen Sie die

Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:
- Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen) sind:
- Ungeschicktheit
- Überempfindlichkeit
- Verstopfung
- Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur

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

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen) sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht

- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.

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

- Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS): Zu den Anzeichen und Symptomen können Hautausschlag, Fieber, Müdigkeit, Lymphdrüsenschwellungen, Anstieg der Zahl eosinophiler Granulozyten (Art weißer Blutkörperchen) und Störungen der Leber-, Nieren- oder Lungenfunktion gehören; DRESS kann Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten.

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

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.
Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

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

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung

Zebinix 200 mg Tabletten sind weiß und länglich. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 200’ eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

België/Belgique/Belgien
Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

България
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Luxembourg/Luxemburg
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0) 845 676 1400
(Nagy-Britannia)

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

Nederland
Eisai B.V.
T’el/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 94 443 80 00

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Portugal
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 400 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

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

Zebinix wird bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits andere antiepileptische Arzneimittel einnehmen und noch immer unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

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

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

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

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

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

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Zebinix darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:
- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- trizyklische Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor.Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen. Andererseits darf eine effektive Therapie mit Antiepileptika nicht unterbrochen werden, da eine Verschlimmerung der Erkrankung gefährlich für Mutter und Kind ist.

Stillen Sie nicht während der Einnahme von Zebinix. Es ist nicht bekannt, ob Zebinix in die Muttermilch übergeht.

Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.

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

3. Wie ist ZEBINIX einzunnehmen?

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

Erwachsene
Es gibt zwei Dosierungsschemata für Erwachsene:

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

Erhaltungsdosis
Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.
Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Falls Sie älter sind, wird Ihr Arzt die geeignete Dosis für Sie finden.

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

Art der Anwendung
Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.
Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette wenn Sie Schwierigkeiten haben, diese im Ganzen zu schlucken.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, gehen Sie sofort zu einem Arzt oder zur Notaufnahme eines Krankenhauses. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:
- Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personenbetreffen) sind:
- Ungeschicktheit
- Überempfindlichkeit
- Verstopfung

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

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen) sind:
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannt**er Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:
- Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS): Zu den Anzeichen und Symptomen können Hautausschlag, Fieber, Müdigkeit, Lymphdrüsenschwellungen, Anstieg der Zahl eosinophiler Granulozyten (Art weißer Blutkörperchen) und Störungen der Leber-, Nieren- oder Lungenfunktion gehören; DRESS kann Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten.

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

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.
Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

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

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält
- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung
Zebinix 400 mg Tabletten sind weiß, rund und bikonvex. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 400’ eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 7, 14 oder 28 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

België/Belgique/Belgien
Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

България
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Laboratorios BIAL, S.A.

Luxembourg/Luxemburg
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0) 845 676 1400
(Nagy-Britannia)

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

Nederland
Eisai B.V.
T’el/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal
BIAL-Portela & Cª., S.A.

Tel: + 34 94 443 80 00

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

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

Zebinix wird bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits andere antiepileptische Arzneimittel einnehmen und noch immer unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

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

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

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

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

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

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Zebinix darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:
- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- trizyklische Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder

beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen. Andererseits darf eine effektive Therapie mit Antiepileptika nicht unterbrochen werden, da eine Verschlimmerung der Erkrankung gefährlich für Mutter und Kind ist.

Stillen Sie nicht während der Einnahme von Zebinix. Es ist nicht bekannt, ob Zebinix in die Muttermilch übergeht.

Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.

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

3. Wie ist ZEBINIX einzunnehmen?

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

Erwachsene
Es gibt zwei Dosierungsschemata für Erwachsene:

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

Erhaltungsdosis
Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.
Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Falls Sie älter sind, wird Ihr Arzt die geeignete Dosis für Sie finden.

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

Art der Anwendung
Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.
Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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

sofort zu einem Arzt oder zur Notaufnahme eines Krankenhauses. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:
- Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personenbetreffen) sind:
- Ungeschicktheit
- Überempfindlichkeit
- Verstopfung
- Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören verminderter Schilddrüsenhormon Spiegel (festgestellt in Blutuntersuchungen), Kälteempfindlichkeit,

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

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen) sind:
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen

erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannt**er Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:
- Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS): Zu den Anzeichen und Symptomen können Hautausschlag, Fieber, Müdigkeit, Lymphdrüsenschwellungen, Anstieg der Zahl eosinophiler Granulozyten (Art weißer Blutkörperchen) und Störungen der Leber-, Nieren- oder Lungenfunktion gehören; DRESS kann Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten.

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

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.
Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

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

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält
- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung
Zebinix 600 mg Tabletten sind weiß und länglich. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 600’

eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 30 oder 60 Tabletten und in HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

België/Belgique/Belgien
Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

България
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Luxembourg/Luxemburg
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0) 845 676 1400
(Nagy-Britannia)

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

Nederland
Eisai B.V.
T'el/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 94 443 80 00

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Portugal
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zebinix 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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

1. Was ist Zebinix und wofür wird es angewendet?

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

Zebinix wird bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits andere antiepileptische Arzneimittel einnehmen und noch immer unter Anfällen leiden, die einen Teilbereich des Gehirns betreffen (partielle Anfälle). Diesen Anfällen können, aber müssen nicht, Anfälle folgen, die das gesamte Gehirn betreffen (sekundäre Generalisierung).

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

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

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

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

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

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Zebinix darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Einnahme von Zebinix zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Zebinix beeinflussen, oder dass umgekehrt Zebinix die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst. Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie:
- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Zebinix vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- hormonelle Verhütungsmittel (wie die Pille), da Zebinix deren Wirkung verringern kann.
- Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Rosuvastatin, ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, einnehmen.
- das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- trizyklische Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin einnehmen.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Zebinix ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt 'Schwangerschaft und Stillzeit'.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eslicarbazepinacetat bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern von Müttern ergeben, die Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen. Andererseits darf eine effektive Therapie mit Antiepileptika nicht unterbrochen werden, da eine Verschlimmerung der Erkrankung gefährlich für Mutter und Kind ist.

Stillen Sie nicht während der Einnahme von Zebinix. Es ist nicht bekannt, ob Zebinix in die Muttermilch übergeht.

Zebinix kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Zebinix und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.

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

3. Wie ist ZEBINIX einzunehmen?

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

Erwachsene
Es gibt zwei Dosierungsschemata für Erwachsene:

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

Erhaltungsdosis
Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 800 mg einmal täglich.
Abhängig von Ihrem Ansprechen auf Zebinix kann Ihre Dosis auf 1.200 mg einmal täglich erhöht werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Falls Sie älter sind, wird Ihr Arzt die geeignete Dosis für Sie finden.

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

Art der Anwendung
Zebinix ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.
Zebinix Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zebinix eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Zebinix eingenommen haben als Sie sollten, gehen Sie sofort zu einem Arzt oder zur Notaufnahme eines Krankenhauses. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die folgenden Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein. Falls diese bei Ihnen auftreten, setzen Sie die Einnahme von Zebinix ab und informieren Sie umgehend einen Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus, da Sie dringend eine ärztliche Behandlung benötigen könnten:
- Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung Ihrer Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen) sind:
- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personenbetreffen) sind:
- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder das Gefühl des Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Hautausschlag
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Natriumspiegel im Blut haben
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen (Ataxie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personenbetreffen) sind:
- Ungeschicktheit
- Überempfindlichkeit
- Verstopfung
- Anfälle

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

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen) sind:
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen (verursacht durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht.

Nebenwirkungen mit **nicht bekannt**er Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:
- Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS): Zu den Anzeichen und Symptomen können Hautausschlag, Fieber, Müdigkeit, Lymphdrüsenschwellungen, Anstieg der Zahl eosinophiler Granulozyten (Art weißer Blutkörperchen) und Störungen der Leber-, Nieren- oder Lungenfunktion gehören; DRESS kann Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten.

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

Es gibt Berichte über Knochenerkrankungen einschließlich Osteopenie und Osteoporose (Knochenschwund) und Knochenbrüche unter strukturell verwandten Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin.
Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie langfristig Antiepileptika einnehmen, bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ist oder Sie Steroide einnehmen.

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

5. Wie ist Zebinix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zebinix enthält
- Der Wirkstoff ist Eslicarbazepinacetat. Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Povidon K29/32, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Zebinix aussieht und Inhalt der Packung
Zebinix 800 mg Tabletten sind weiß und länglich. Auf der einen Seite der Tabletten ist ‘ESL 800’ eingeprägt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.
Die Tabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten und in HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

België/Belgique/Belgien
Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg
Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България
BIAL-Portela & Cª., S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország
Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0) 845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

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

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland
Eisai B.V.
T’el/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Eesti
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Portugal

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 94 443 80 00

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland
Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

BIAL-Portela & Cª., S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija
BIAL-Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.