

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 400 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 400 mg Eslicarbazepinacetat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 400' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Exalief 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 der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da begrenzte Informationen zur Sicherheit der Anwendung von Exalief bei diesen Patienten vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Exalief bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Patienten mit eingeschränkter 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 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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen

nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Exalief kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannter atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Wie bei anderen antiepileptischen Arzneimitteln wird auch bei Beendigung der Anwendung von Exalief eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Eine gleichzeitige Anwendung von Exalief 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 Exalief (Umstellung auf Monotherapie).

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

Schwerwiegende Reaktion der Haut wurden mit Eslicarbazepinacetat nicht beobachtet. Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, haben bei Behandlung mit Carbamazepin ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stevens-Johnson Syndroms (SJS). Daher sollten Personen mit einer Abstammung aus den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels in anderen Ethnien ist vernachlässigbar. Das HLA-B*1502 Allel ist in der kaukasischen Bevölkerung nicht mit SJS assoziiert.

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei weniger als 1% der Patienten auf, die mit Exalief 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 Hypoatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hypoatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hypoatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hypoatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante

Hyponatriämie entwickelt, sollte Exalief abgesetzt werden.

Der Einfluss von Exalief auf primär generalisierte Anfälle wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Exalief bei diesen Patienten wird daher nicht empfohlen.

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.

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.

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 Exalief bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

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.

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 eliminiert werden, als Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Exalief 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 Exalief 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 Exalief kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Exalief 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 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 Exalief bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), Koordinationsstörungen (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). 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 Exaliefdosis 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.

Topiramate

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

Valproat und Levetiracetam

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

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

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

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 Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

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.

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 Exalief 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.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Anwendung von Exalief und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In placebo-kontrollierten Studien mit 1.192 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (856 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 336 mit Placebo behandelt), traten bei 45,3% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 24,4% 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.

In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit größer als in Placebo und bei mehr als einem Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklassen und Häufigkeiten gelistet: sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $1/100$, selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten |
|---|-------------|--------|---------------------------|----------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Anämie | Thrombozytopenie, Leukozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit | |
| Endokrine Erkrankungen | | | Schilddrüsenunterfunktion | |

| | | | | |
|--|---------------------------|--|--|--|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | <p>Vermehrter Appetit, verminderter Appetit, Hyponatriämie, Elektrolytungleichgewicht, Kachexie, Dehydrierung, Fettleibigkeit</p> | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | <p>Schlaflosigkeit, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Stress, psychotische Erkrankung</p> | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel*, Schläfrigkeit | Kopfschmerzen, abnorme Koordination*, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor | <p>Gedächtnisstörung, Gleichgewichtsstörungen, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems, zerebellare Ataxie, zerebellares Syndrom, Grand-Mal-Konvulsion, periphere Neuropathie, Schlafrhythmusstörungen, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, Hypoästhesie, Geschmacksverlust, brennendes Gefühl</p> | |
| Augenerkrankungen | | Doppeltsehen*, verschwommene Sicht | <p>Sehstörungen, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okuläre Hyperämie, ruckartige</p> | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--------------|
| | | | Augenbewegungen, Augenschmerzen | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Schwindel | Ohrenschmerzen, Hörschwäche, Tinnitus | |
| Herzerkrankungen | | | Palpitationen, Bradykardie, Sinusbradykardie | |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie | |
| Erkrankungen des Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Stimmbildungs- störung, Nasenbluten, Brustschmerzen | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | | Übelkeit, Erbrechen, Durchfall | Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Duodenitis, Unwohlsein im Oberbauch, Zahnfleischhyper- plasie, Zahnfleischartzündung, Reizkolon, Teerstuhl, schmerzhaftes Schlucken, Unwohlsein des Magens, Stomatitis, Zahnschmerzen | Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Lebererkrankung | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes | | Hautausschlag | Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Nagelerkrankung, Hauterkrankung | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen | | | Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Nykturie, Harnwegsinfektion | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Unregelmäßige Menstruation | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Müdigkeit, Störungen der Gangart | Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme, | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | | | Arzneimittelnebenwirkungen, peripheres Kältegefühl | |
| Untersuchungen | | | Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, diastolischer Blutdruck erniedrigt, Blutdruck erhöht, systolischer Blutdruck erniedrigt, Natrium im Blut erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Herzrate erhöht, Transaminase erhöht, Triglyceride erhöht, freies Tri-Jodthyronin (T3) erniedrigt, freies Thyroxin (T4) erniedrigt | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Arzneimitteltoxizität, Sturz, Gelenkverletzung, Vergiftung, Hautverletzung | |

*Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurde ein Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel häufiger berichtet.

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. Ein AV Block zweiten oder dritten Grades wurde bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet.

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 Epilpesieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Exalief nicht ausgeschlossen werden.

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Exalief 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 krampf lösenden 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 Unbedenklichkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in drei doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.049 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, 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 aller Phase III Studien mit einer Verringerung von 50% der Anfallshäufigkeit betrug 19% für Placebo, 21% für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 34% für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 36% für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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. Seltener Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxacarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxacarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

In Studien mit Eslicarbazepin in frischen menschlichen Hepatozyten wurde eine leichte Aktivierung

von UGT1A1 vermittelter Glucuronidierung beobachtet.

Ausscheidung

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 / Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepin 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 Exalief 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

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Exalief 400 mg Tabletten sind in ALU/ALU oder ALU/PVC 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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, 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/1/09/520/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 600 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 600 mg Eslicarbazepinacetat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, längliche Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 600' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Exalief 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 der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da begrenzte Informationen zur Sicherheit der Anwendung von Exalief bei diesen Patienten vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Exalief bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Patienten mit eingeschränkter 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 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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

empfohlen.

Art der Anwendung

Exalief kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannter atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Wie bei anderen antiepileptischen Arzneimitteln wird auch bei Beendigung der Anwendung von Exalief eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Eine gleichzeitige Anwendung von Exalief 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 Exalief (Umstellung auf Monotherapie).

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

Schwerwiegende Reaktion der Haut wurden mit Eslicarbazepinacetat nicht beobachtet. Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, haben bei Behandlung mit Carbamazepin ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stevens-Johnson Syndroms (SJS). Daher sollten Personen mit einer Abstammung aus den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels in anderen Ethnien ist vernachlässigbar. Das HLA-B*1502 Allel ist in der kaukasischen Bevölkerung nicht mit SJS assoziiert.

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei weniger als 1% der Patienten auf, die mit Exalief 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 Hypoatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hypoatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hypoatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hypoatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Exalief abgesetzt werden.

Der Einfluss von Exalief auf primär generalisierte Anfälle wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Exalief bei diesen Patienten wird daher nicht empfohlen.

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.

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.

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 Exalief bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

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.

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 eliminiert werden, als Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Exalief 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 Exalief 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 Exalief kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Exalief 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 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

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

Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Exalief bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), Koordinationsstörungen (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). 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 Exaliefdosis 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.

Topiramate

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

Valproat und Levetiracetam

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

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei der Gabe von Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich an weibliche Probanden, die ein kombiniertes Kontrazeptivum verwendeten, zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung der systemischen Exposition von Levonorgestrel und Ethinylöstradiol von 37% und 42%, die höchstwahrscheinlich durch eine Induktion von CYP3A4 ausgelöst wurde. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher während der Anwendung von Exalief und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach Absetzen von Exalief eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 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.

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 Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

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.

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 Exalief 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.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der

Anwendung von Exalief und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In placebo-kontrollierten Studien mit 1.192 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (856 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 336 mit Placebo behandelt), traten bei 45,3% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 24,4% 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.

In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit größer als in Placebo und bei mehr als einem Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklassen und Häufigkeiten gelistet: sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $1/100$, selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten |
|---|-------------|--------|---------------------------|----------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Anämie | Thrombozytopenie, Leukozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit | |
| Endokrine Erkrankungen | | | Schilddrüsenunterfunktion | |
| Stoffwechsel- und | | | Vermehrter Appetit, | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|--|---|--|
| Ernährungsstörungen | | | verminderter Appetit, Hyponatriämie, Elektrolytungleichgewicht, Kachexie, Dehydrierung, Fettleibigkeit | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Schlaflosigkeit, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, Verwirrheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Stress, psychotische Erkrankung | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel*, Schläfrigkeit | Kopfschmerzen, abnorme Koordination*, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor | Gedächtnisstörung, Gleichgewichtsstörungen, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems, zerebellare Ataxie, zerebellares Syndrom, Grand-Mal-Konvulsion, periphere Neuropathie, Schlafrhythmusstörungen, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, Hypoästhesie, Geschmacksverlust, brennendes Gefühl | |
| Augenerkrankungen | | Doppeltsehen*, verschwommene Sicht | Sehstörungen, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okuläre Hyperämie, ruckartige Augenbewegungen, | |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--|--------------|
| | | | Augenschmerzen | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Schwindel | Ohrenscherzen, Hörschwäche, Tinnitus | |
| Herzerkrankungen | | | Palpitationen, Bradykardie, Sinusbradykardie | |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie | |
| Erkrankungen des Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Stimmbildungsstörung, Nasenbluten, Brustschmerzen | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Übelkeit, Erbrechen, Durchfall | Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Duodenitis, Unwohlsein im Oberbauch, Zahnfleischhyperplasie, Zahnfleischentzündung, Reizkolon, Teerstuhl, schmerzhaftes Schlucken, Unwohlsein des Magens, Stomatitis, Zahnschmerzen | Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Lebererkrankung | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hautausschlag | Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Nagelerkrankung, Hauterkrankung | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | | | Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Nykturie, Harnwegsinfektion | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Unregelmäßige Menstruation | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Müdigkeit, Störungen der Gangart | Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme, Arzneimittelneben- | |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| | | | wirkungen, peripheres Kältegefühl | |
| Untersuchungen | | | Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, diastolischer Blutdruck erniedrigt, Blutdruck erhöht, systolischer Blutdruck erniedrigt, Natrium im Blut erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Herzrate erhöht, Transaminase erhöht, Triglyceride erhöht, freies Tri- Jodthyronin (T3) erniedrigt, freies Thyroxin (T4) erniedrigt | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Arzneimitteltoxi- zität, Sturz, Gelenkverletzung, Vergiftung, Hautverletzung | |

*Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurde ein Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel häufiger berichtet.

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. Ein AV Block zweiten oder dritten Grades wurde bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet.

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 Epilpesieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Exalief nicht ausgeschlossen werden.

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Exalief 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 Unbedenklichkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in drei doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.049 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, 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen. Der Anteil der Studienteilnehmer aller Phase III Studien mit einer Verringerung von 50% der Anfallshäufigkeit betrug 19% für Placebo, 21% für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 34% für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 36% für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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. Seltener Metaboliten im Plasma sind die aktiven Stoffwechselprodukte R-Licarbazepin und Oxacarbazepin, sowie die Glucuronsäurekonjugate von Eslicarbazepinacetat, Eslicarbazepin, R-Licarbazepin und Oxacarbazepin.

Eslicarbazepinacetat beeinflusst nicht den eigenen Metabolismus oder die Clearance.

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

Ausscheidung

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 / Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepin 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 Exalief 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

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Exalief 600 mg Tabletten sind in ALU/ALU oder ALU/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln mit 30 oder 60 Tabletten verpackt.

Exalief 600 mg Tabletten sind in HDPE Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, 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/1/09/520/007-011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 800 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 800 mg Eslicarbazepinacetat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, längliche Tabletten. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 800' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Exalief 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 der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da begrenzte Informationen zur Sicherheit der Anwendung von Exalief bei diesen Patienten vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Exalief bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Patienten mit eingeschränkter 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 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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

empfohlen.

Art der Anwendung

Exalief kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannter atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Wie bei anderen antiepileptischen Arzneimitteln wird auch bei Beendigung der Anwendung von Exalief eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen, um ein mögliches Ansteigen der Häufigkeit von Anfällen zu minimieren.

Eine gleichzeitige Anwendung von Exalief 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 Exalief (Umstellung auf Monotherapie).

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

Schwerwiegende Reaktion der Haut wurden mit Eslicarbazepinacetat nicht beobachtet. Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels bei Personen, die aufgrund ihrer Abstammung den Bevölkerungsgruppen der Han Chinesen oder der Thai zuzurechnen sind, haben bei Behandlung mit Carbamazepin ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stevens-Johnson Syndroms (SJS). Daher sollten Personen mit einer Abstammung aus den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen oder der Thai möglichst vor Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein dieses Allels untersucht werden. Das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels in anderen Ethnien ist vernachlässigbar. Das HLA-B*1502 Allel ist in der kaukasischen Bevölkerung nicht mit SJS assoziiert.

Eine Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung trat bei weniger als 1% der Patienten auf, die mit Exalief 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 Hypoatriämie nimmt mit zunehmender Eslicarbazepinacetatdosis zu. Bei Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hypoatriämie geführt hat, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hypoatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hypoatriämie auftreten. Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sollte Exalief abgesetzt werden.

Der Einfluss von Exalief auf primär generalisierte Anfälle wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Exalief bei diesen Patienten wird daher nicht empfohlen.

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.

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.

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 Exalief bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion nur mit Vorsicht und bei Patienten mit starker Beeinträchtigung überhaupt nicht angewendet werden.

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.

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 eliminiert werden, als Induktor. Daher ist bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich, wenn diese zusammen mit Exalief 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 Exalief 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 Exalief kurz vor oder zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, bei denen eine Dosiskorrektur erforderlich ist, wenn sie zusammen mit Exalief 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 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen.

Wechselwirkungen mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln

Carbamazepin

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

Carbamazepin oder dessen Metaboliten Carbamazepin-Epoxid wurde keine Änderung festgestellt. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Exalief bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin gegebenenfalls erhöht werden. Nach Ergebnissen aus Patientenstudien erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung das Risiko für folgende Nebenwirkungen: Diplopie (11,4 % der gleichzeitig mit Carbamazepin behandelten Patienten; 2,4 % der Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin), Koordinationsstörungen (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). 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 Exaliefdosis 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.

Topiramate

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

Valproat und Levetiracetam

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

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

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

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 Eslicarbazepinacetat 1.200 mg einmal täglich auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Eslicarbazepinacetat keinen Einfluss auf den P-Glycoprotein-Transporter hat.

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.

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 Exalief 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.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Eslicarbazepinacetat beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der

Anwendung von Exalief und bis zum Ende des laufenden Menstruationszyklus nach der Beendigung der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In placebo-kontrollierten Studien mit 1.192 Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen (856 Patienten wurden mit Eslicarbazepinacetat und 336 mit Placebo behandelt), traten bei 45,3% der mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten und bei 24,4% 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.

In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit größer als in Placebo und bei mehr als einem Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklassen und Häufigkeiten gelistet: sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $1/100$, selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten |
|---|-------------|--------|---------------------------|----------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Anämie | Thrombozytopenie, Leukozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit | |
| Endokrine Erkrankungen | | | Schilddrüsenunterfunktion | |
| Stoffwechsel- und | | | Vermehrter Appetit, | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|--|---|--|
| Ernährungsstörungen | | | verminderter Appetit, Hyponatriämie, Elektrolytungleichgewicht, Kachexie, Dehydrierung, Fettleibigkeit | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Schlaflosigkeit, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, Verwirrheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Stress, psychotische Erkrankung | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel*, Schläfrigkeit | Kopfschmerzen, abnorme Koordination*, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor | Gedächtnisstörung, Gleichgewichtsstörungen, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems, zerebellare Ataxie, zerebellares Syndrom, Grand-Mal-Konvulsion, periphere Neuropathie, Schlafrhythmusstörungen, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, Hypoästhesie, Geschmacksverlust, brennendes Gefühl | |
| Augenerkrankungen | | Doppeltsehen*, verschwommene Sicht | Sehstörungen, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okulare Hyperämie, ruckartige Augenbewegungen, | |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--|--------------|
| | | | Augenschmerzen | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Schwindel | Ohrenscherzen, Hörschwäche, Tinnitus | |
| Herzerkrankungen | | | Palpitationen, Bradykardie, Sinusbradykardie | |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie | |
| Erkrankungen des Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Stimmbildungsstörung, Nasenbluten, Brustschmerzen | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Übelkeit, Erbrechen, Durchfall | Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Duodenitis, Unwohlsein im Oberbauch, Zahnfleischhyperplasie, Zahnfleischentzündung, Reizkolon, Teerstuhl, schmerzhaftes Schlucken, Unwohlsein des Magens, Stomatitis, Zahnschmerzen | Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Lebererkrankung | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hautausschlag | Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Nagelerkrankung, Hauterkrankung | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | | | Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Nykturie, Harnwegsinfektion | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Unregelmäßige Menstruation | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Müdigkeit, Störungen der Gangart | Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme, Arzneimittelneben- | |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| | | | wirkungen, peripheres Kältegefühl | |
| Untersuchungen | | | Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, diastolischer Blutdruck erniedrigt, Blutdruck erhöht, systolischer Blutdruck erniedrigt, Natrium im Blut erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Herzrate erhöht, Transaminase erhöht, Triglyceride erhöht, freies Tri- Jodthyronin (T3) erniedrigt, freies Thyroxin (T4) erniedrigt | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Arzneimitteltoxi- zität, Sturz, Gelenkverletzung, Vergiftung, Hautverletzung | |

*Bei Patienten, die gleichzeitig mit Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, wurde ein Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel häufiger berichtet.

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. Ein AV Block zweiten oder dritten Grades wurde bei mit Eslicarbazepinacetat behandelten Patienten nicht beobachtet.

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 Epilpesieprogramms. Allerdings wurden sie für Oxcarbazepin beobachtet. Daher kann ihr Auftreten auch bei einer Behandlung mit Exalief nicht ausgeschlossen werden.

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten Überdosierung mit Exalief 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 Unbedenklichkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepinacetat wurde gezeigt in drei doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien mit 1.049 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, 800 mg und 1.200 mg einmal täglich getestet. Eslicarbazepinacetat 800 mg einmal täglich und 1.200 mg einmal täglich waren signifikant wirksamer als Placebo in der Verringerung der Krampfhäufigkeit über einen Zeitraum von 12 Wochen. Der Anteil der Studienteilnehmer aller Phase III Studien mit einer Verringerung von 50% der Anfallshäufigkeit betrug 19% für Placebo, 21% für Eslicarbazepinacetat 400 mg, 34% für Eslicarbazepinacetat 800 mg und 36% für Eslicarbazepinacetat 1.200 mg täglich.

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. Seltener 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.

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

Ausscheidung

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 / Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Eslicarbazepin 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 Exalief 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

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Exalief 800 mg Tabletten sind in HDPE Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen in Faltschachteln mit 90 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL - Portela & C^a, 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/1/09/520/012-020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1. der Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 4.0 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 7, 14 oder 28 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

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 & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/520/001 7 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/002 14 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/003 28 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/004 7 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/005 14 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/006 28 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Exalief 400 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 400 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 30 oder 60 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

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 & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/520/007 30 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/008 60 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/009 30 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/010 60 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Exalief 600 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 600 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

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 & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/520/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Exalief 600 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 20, 30, 60 oder 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

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 & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/520/012 20 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/013 30 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/014 60 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/015 90 Tabletten - ALU/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/016 20 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/017 30 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/018 60 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung
EU/1/09/520/019 90 Tabletten - PVC/ALU Blisterpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Exalief 800 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

ALU/ALU Blisterpackung
PVC/ALU Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 800 mg Tabletten
Eslicarbazepinacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BIAL

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel der HPDE Flaschen und HPDE Flaschen mit 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exalief 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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/520/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Exalief 800 mg

(nur auf der äußeren Umhüllung)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Exalief 400 mg Tabletten

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Exalief und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Exalief beachten?
3. Wie ist Exalief einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Exalief aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST EXALIEF UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Exalief 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.

Exalief 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).

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON EXALIEF BEACHTEN?

Exalief darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff (Eslicarbazepinacetat), gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der sonstigen Bestandteile sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Exalief ist erforderlich

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. Exalief wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- Sie Leberbeschwerden haben. Exalief wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- 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.
- Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden.
- Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Exalief kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Exalief ist erforderlich, um Unfallverletzungen (Sturz) zu vermeiden.

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 irgend einem Zeitpunkt während der Einnahme von Exalief solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Kinder

Exalief darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Bei Einnahme von Exalief mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Exalief vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie trizyklische Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin einnehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie hormonelle/orale Verhütungsmittel einnehmen. Exalief kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Exalief und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Exalief ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Exalief beeinflussen, oder dass umgekehrt Exalief die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst.

Bei Einnahme von Exalief zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Exalief Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt falls Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Während einer Schwangerschaft dürfen Sie Exalief nur auf Anweisung Ihres Arztes einnehmen.

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 Exalief. Es ist nicht bekannt, ob Exalief in die Muttermilch übergeht.

Für Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt „Bei Einnahme von Exalief mit anderen Arzneimitteln“.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Exalief 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 EXALIEF EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Exalief immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz 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 Exalief 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 Exalief erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Exalief nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Dosis entspricht der Dosis für Erwachsene. Allerdings wird die Anwendung von Exalief nicht empfohlen, sofern Sie eine schwere Leberschädigung haben. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, falls Sie unsicher sind, welche Dosis Sie einnehmen sollen.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von Exalief eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Exalief 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 Exalief 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 Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Exalief abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Exalief nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange sie Exalief einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Exalief 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 des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Exalief 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 Exalief 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

Sehr selten (weniger als 1 Behandler von 10.000)

Sehr häufige Nebenwirkungen sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Ungeschicktheit
- Hautausschlag
- Taubheitsgefühl und Kribbeln in Händen und Füßen

Gelegentliche Nebenwirkungen sind:

- Überempfindlichkeit
- Verschlimmerung der Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur
- erhöhte Werte für im Blut zirkulierende Fette
- Schlafstörungen

- Leberbeschwerden
- Hoher oder niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salz- oder Natriumspiegel im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen, rote Augen oder Augenschmerzen
- Stürze
- 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
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Gewichtsverlust und allgemein schlechter Gesundheitszustand mit starker Abmagerung (Kachexie)
- Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Brennendes Gefühl
- Geruchs – und/oder Geschmacksstörungen
- Ohrenschmerzen oder Klingeln im Ohr
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Blut im Stuhl
- Entzündetes Zahnfleisch, Entzündung der Mundschleimhaut, Zahnschmerzen
- Schmerzhaftes Schlucken
- Schwitzen oder trockene Haut
- Nagel oder Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Unregelmäßige Periode
- Erhöhte Harnproduktion während der Nacht
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Vermehrter oder verminderter Appetit
- Gewichtsverlust oder starke Gewichtszunahme
- Muskelschmerzen
- Rückenschmerzen und Nackenschmerzen
- Kalte Gliedmaßen
- Schneller, langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Müdigkeit
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht.
- Irritables Darmsyndrom (IDS). Zu den Symptomen gehören chronische Bauchkrämpfe und Durchfall oder Verstopfung.

Seltene Nebenwirkungen sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht

Die Behandlung mit Exalief 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.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST EXALIEF AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Exalief nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Exalief 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 Exalief aussieht und Inhalt der Packung

Exalief 400 mg Tabletten sind weiß, rund und bikonvex. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 400' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen

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 & C^a, 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 weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

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

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Exalief 600 mg Tabletten

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Exalief und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Exalief beachten?
3. Wie ist Exalief einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Exalief aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST EXALIEF UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Exalief 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.

Exalief 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).

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON EXALIEF BEACHTEN?

Exalief darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff (Eslicarbazepinacetat), gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der sonstigen Bestandteile sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Exalief ist erforderlich

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. Exalief wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- Sie Leberbeschwerden haben. Exalief wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- 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.
- Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden.
- Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Exalief kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Exalief ist erforderlich, um Unfallverletzungen (Sturz) zu vermeiden.

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 irgend einem Zeitpunkt während der Einnahme von Exalief solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Kinder

Exalief darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Bei Einnahme von Exalief mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Exalief vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie trizyklische Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin einnehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie hormonelle/orale Verhütungsmittel einnehmen. Exalief kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Exalief und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Exalief ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Exalief beeinflussen, oder dass umgekehrt Exalief die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst.

Bei Einnahme von Exalief zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Exalief Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt falls Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Während einer Schwangerschaft dürfen Sie Exalief nur auf Anweisung Ihres Arztes einnehmen.

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 Exalief. Es ist nicht bekannt, ob Exalief in die Muttermilch übergeht.

Für Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt „Bei Einnahme von Exalief mit anderen Arzneimitteln“.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Exalief 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 EXALIEF EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Exalief immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz 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 Exalief 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 Exalief erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Exalief nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Dosis entspricht der Dosis für Erwachsene. Allerdings wird die Anwendung von Exalief nicht empfohlen, sofern Sie eine schwere Leberschädigung haben. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, falls Sie unsicher sind, welche Dosis Sie einnehmen sollen.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von Exalief eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Exalief 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 Exalief 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 Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Exalief abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Exalief nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange sie Exalief einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Exalief 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 des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Exalief 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 Exalief 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

Sehr selten (weniger als 1 Behandler von 10.000)

Sehr häufige Nebenwirkungen sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Ungeschicktheit
- Hautausschlag
- Taubheitsgefühl und Kribbeln in Händen und Füßen

Gelegentliche Nebenwirkungen sind:

- Überempfindlichkeit
- Verschlimmerung der Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur
- erhöhte Werte für im Blut zirkulierende Fette
- Schlafstörungen

- Leberbeschwerden
- Hoher oder niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salz- oder Natriumspiegel im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen, rote Augen oder Augenschmerzen
- Stürze
- 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
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Gewichtsverlust und allgemein schlechter Gesundheitszustand mit starker Abmagerung (Kachexie)
- Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Brennendes Gefühl
- Geruchs – und/oder Geschmacksstörungen
- Ohrenschmerzen oder Klingeln im Ohr
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Blut im Stuhl
- Entzündetes Zahnfleisch, Entzündung der Mundschleimhaut, Zahnschmerzen
- Schmerzhaftes Schlucken
- Schwitzen oder trockene Haut
- Nagel oder Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Unregelmäßige Periode
- Erhöhte Harnproduktion während der Nacht
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Vermehrter oder verminderter Appetit
- Gewichtsverlust oder starke Gewichtszunahme
- Muskelschmerzen
- Rückenschmerzen und Nackenschmerzen
- Kalte Gliedmaßen
- Schneller, langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Müdigkeit
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht.
- Irritables Darmsyndrom (IDS). Zu den Symptomen gehören chronische Bauchkrämpfe und Durchfall oder Verstopfung.

Seltene Nebenwirkungen sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht

Die Behandlung mit Exalief 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.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST EXALIEF AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Exalief 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 Exalief aussieht und Inhalt der Packung

Exalief 600 mg Tabletten sind weiß und länglich. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 600' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe, um die Tabletten in gleiche Hälften teilen zu können.

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 & C^a, 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 weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

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

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Exalief 800 mg Tabletten

Eslicarbazepinacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Exalief und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Exalief beachten?
3. Wie ist Exalief einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Exalief aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST EXALIEF UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Exalief 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.

Exalief 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).

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON EXALIEF BEACHTEN?

Exalief darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff (Eslicarbazepinacetat), gegen andere Carboxamid-Derivate (z.B. Carbamazepin, oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) oder einen der sonstigen Bestandteile sind.
- wenn Sie an einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen leiden (atrioventrikulärer (AV) Block zweiten oder dritten Grades)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Exalief ist erforderlich

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. Exalief wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.
- Sie Leberbeschwerden haben. Exalief wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.
- 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.
- Sie an einer Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt leiden.
- Sie an Anfällen leiden, die mit einer großflächigen elektrischen Entladung beginnen, die beide Seiten des Gehirns betrifft.

Exalief kann Sie vor allem zu Beginn der Behandlung schwindelig und/oder schläfrig machen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Exalief ist erforderlich, um Unfallverletzungen (Sturz) zu vermeiden.

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 irgend einem Zeitpunkt während der Einnahme von Exalief solche Gedanken haben sollten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Kinder

Exalief darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Bei Einnahme von Exalief mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da eine Anpassung Ihrer Dosis notwendig sein könnte.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Carbamazepin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss und die folgenden Nebenwirkungen von Exalief vermehrt auftreten können: Doppeltsehen, abnorme Koordination und Schwindel.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie Simvastatin (ein zur Senkung der Cholesterinspiegel verwendetes Arzneimittel) einnehmen, da Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie das Blutverdünnungsmittel Warfarin einnehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie trizyklische Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin einnehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt falls Sie hormonelle/orale Verhütungsmittel einnehmen. Exalief kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie die der „Pille“ verringern. Daher wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Exalief und bis zum Ende des Menstruationszyklus nach Absetzen der Behandlung andere Formen zur sicheren und wirksamen Verhütung anwenden.
- Nehmen Sie nicht Oxacarbazepin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie) zusammen mit Exalief ein, da nicht bekannt ist, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen sicher ist.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist wichtig für den Fall, dass diese Arzneimittel die Wirkung von Exalief beeinflussen, oder dass umgekehrt Exalief die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflusst.

Bei Einnahme von Exalief zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Exalief Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt falls Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Während einer Schwangerschaft dürfen Sie Exalief nur auf Anweisung Ihres Arztes einnehmen.

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 Exalief. Es ist nicht bekannt, ob Exalief in die Muttermilch übergeht.

Für Hinweise zur Verhütung siehe Abschnitt „Bei Einnahme von Exalief mit anderen Arzneimitteln“.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Exalief 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 EXALIEF EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Exalief immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz 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 Exalief 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 Exalief erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln. Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, wird die Anwendung von Exalief nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Dosis entspricht der Dosis für Erwachsene. Allerdings wird die Anwendung von Exalief nicht empfohlen, sofern Sie eine schwere Leberschädigung haben. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, falls Sie unsicher sind, welche Dosis Sie einnehmen sollen.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von Exalief eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Exalief 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 Exalief 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 Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Exalief abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Exalief nicht plötzlich ab. Falls Sie das tun, erhöhen Sie das Risiko, mehr Anfälle zu bekommen. Ihr Arzt wird entscheiden wie lange sie Exalief einnehmen sollten. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Ihre Behandlung mit Exalief 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 des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Exalief 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 Exalief 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

Sehr selten (weniger als 1 Behandler von 10.000)

Sehr häufige Nebenwirkungen sind:

- Gefühl von Schwindel oder Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen sind:

- Gefühl der Wackeligkeit, Drehschwindel oder Schwebens
- Gefühl von Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Doppelsehen oder verschwommenes Sehen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Gefühl der Antriebslosigkeit oder Müdigkeit
- Zittern
- Ungeschicktheit
- Hautausschlag
- Taubheitsgefühl und Kribbeln in Händen und Füßen

Gelegentliche Nebenwirkungen sind:

- Überempfindlichkeit
- Verschlimmerung der Anfälle
- Verminderte Funktion der Schilddrüse. Zu den Symptomen gehören Kälteempfindlichkeit, verdickte Zunge, dünne und brüchige Fingernägel oder Haare und niedrige Körpertemperatur
- erhöhte Werte für im Blut zirkulierende Fette
- Schlafstörungen

- Leberbeschwerden
- Hoher oder niedriger Blutdruck oder ein Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Bluttests, die zeigen dass Sie einen niedrigen Salz- oder Natriumspiegel im Blut haben oder eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- Flüssigkeitsmangel
- Veränderungen der Augenbeweglichkeit, unscharfes Sehen, rote Augen oder Augenschmerzen
- Stürze
- 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
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen oder Halluzinationen
- Sprachschwierigkeiten
- Nasenbluten
- Brustschmerzen
- Gewichtsverlust und allgemein schlechter Gesundheitszustand mit starker Abmagerung (Kachexie)
- Taubheitsgefühl am ganzen Körper
- Brennendes Gefühl
- Geruchs – und/oder Geschmacksstörungen
- Ohrenschmerzen oder Klingeln im Ohr
- Anschwellung Ihrer Beine und Arme
- Sodbrennen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Blähungen und Unwohlsein oder trockener Mund
- Blut im Stuhl
- Entzündetes Zahnfleisch, Entzündung der Mundschleimhaut, Zahnschmerzen
- Schmerzhaftes Schlucken
- Schwitzen oder trockene Haut
- Nagel oder Hautveränderungen (z.B. Rötung der Haut)
- Haarausfall
- Unregelmäßige Periode
- Erhöhte Harnproduktion während der Nacht
- Harnwegsinfektion
- Allgemeines Unwohlsein oder Schüttelfrost
- Vermehrter oder verminderter Appetit
- Gewichtsverlust oder starke Gewichtszunahme
- Muskelschmerzen
- Rückenschmerzen und Nackenschmerzen
- Kalte Gliedmaßen
- Schneller, langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag
- Müdigkeit
- Neurologische Bewegungsstörungen, bei denen die Kontraktion Ihrer Muskeln Verrenkungen, wiederholte Bewegungen oder abnormale Haltungen verursacht.
- Irritables Darmsyndrom (IDS). Zu den Symptomen gehören chronische Bauchkrämpfe und Durchfall oder Verstopfung.

Seltene Nebenwirkungen sind:

- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen erhöht
- Starke Rückenschmerzen oder Magenschmerzen
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, was Infektionen wahrscheinlicher macht

Die Behandlung mit Exalief 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.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST EXALIEF AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Exalief 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 Exalief aussieht und Inhalt der Packung

Exalief 800 mg Tabletten sind weiß und länglich. Auf der einen Seite der Tabletten ist 'ESL 800' eingepreßt, auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe, um die Tabletten in gleiche Hälften teilen zu können.

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 & C^a, 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 weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen