

Eslicarbazepinacetat



Partielle (fokale) epileptische Anfälle werden zunächst mit einem für diese Indikation zugelassenen Wirkstoff behandelt. Wird durch diese Monotherapie keine Anfallsfreiheit erzielt, kann neben dem Wechsel auf einen anderen Wirkstoff auch die Zugabe eines anderen Arzneistoffes (Add-on-Medikation) eine Therapieoption sein. Hier stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung: unter anderem Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramid und Valproat. Bei der Therapieentscheidung sollten neben der Wirksamkeit weitere Kriterien wie Anfallstyp, Verträglichkeit, Sicherheit, Wirtschaftlichkeit und spezifische Patientenbedürfnisse (Komedikation, Übergewicht etc.) berücksichtigt werden. So hat beispielsweise Lamotrigin Vorteile gegenüber den klassischen Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Oxcarbazepin hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils und der Pharmakokinetik (geringes bis fehlendes Interaktionspotenzial und fehlende Enzyminduktion). Hinsichtlich seiner antiepileptischen Wirksamkeit ist es aber nicht überlegen. Eslicarbazepinacetat, aus der gleichen Wirkstoffgruppe wie Carbamazepin und Oxcarbazepin, zeigt keine Vorteile für die Begleittherapie von partiellen epileptischen Anfällen.

Indikation

Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- Alle Epilepsiepatienten sollten einen umfassenden Behandlungsplan erhalten, der mit Patienten, Angehörigen, Hausarzt und weiteren behandelnden Spezialisten (Neurologe) abgestimmt ist. Die Behandlungsstrategie mit antiepileptischen Arzneimitteln soll dem Anfallstyp und -syndrom, dem Lebensstil, dem Lebensalter und Geschlecht sowie den Behandlungspräferenzen entsprechen. Nebenwirkungsprofil, Teratogenität sowie Pharmakokinetik der eingesetzten Wirkstoffe sind ebenso zu berücksichtigen wie Komedikation, Begleiterkrankungen und ethnischer Hintergrund.
- Die medikamentöse Behandlung einer Epilepsie sollte initial immer mit einer Monotherapie (eindeutige Beurteilung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit, Vermeidung pharmakokinetischer und/oder pharmakodynamischer Interaktionen, bessere Therapieadhärenz, niedrigere Kosten) eingeleitet werden.
- Als First-line-Monotherapie bei neu diagnostizierten partiellen Anfällen sollten die in alphabetischer Reihenfolge genannten Wirkstoffe Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Valproat eingesetzt werden. Das günstigere Nebenwirkungsprofil, die Pharmakokinetik mit geringem bis fehlendem Interaktionspotenzial und die fehlende Enzyminduktion von Lamotrigin und Levetiracetam können für die Therapie von partiellen Epilepsien vorteilhaft sein. Eine Überlegenheit gegenüber Carbamazepin und Oxcarbazepin hinsichtlich der antikonvulsiven Wirksamkeit konnte bei beiden Wirkstoffen aber bisher nicht gezeigt werden. Die höheren Behandlungskosten von Levetiracetam sind zu beachten.

- Erst wenn nach Umsetzung auf ein anderes Antikonvulsivum keine Anfallskontrolle erreicht werden kann, ist eine Add-on-Medikation zu erwägen. Bei der Kombination sind vorzugsweise Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus, fehlenden oder nur geringen Wechselwirkungen, mit großer therapeutischer Breite sowie geringen Nebenwirkungen einzusetzen.
- Für eine Add-on-Medikation kommen vorwiegend Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Valproat in Frage. Mit den Wirkstoffen Lacosamid und Zonisamid stehen weitere, aber teurere Optionen für eine Ergänzungstherapie zur Verfügung. Für die Behauptung einer höheren klinischen Effizienz von Eslicarbazepinacetat gegenüber Oxcarbazepin aufgrund des geringeren Anteils des weniger wirksamen Enantiomers R-Licarbazepin als nach Oxcarbazepin-Metabolisierung gibt es keine belastbaren klinischen Daten. Die aktiven Metaboliten von Eslicarbazepinacetat sind identisch mit denen von Oxcarbazepin. Direkte Vergleiche mit anderen Antiepileptika fehlen. Bei einer Verordnung von Eslicarbazepinacetat sind die bis zu 20-fach höheren Kosten im Vergleich zu Carbamazepin zu beachten.
- Es gibt keine Studien, die zeigen, ob Eslicarbazepinacetat wegen der nur einmalig notwendigen täglichen Gabe und der erhofften gesteigerten Adhärenz von Vorteil ist. Für eine einmal tägliche Gabe eines Arzneimittels versus einer zweimal täglichen Applikation kann nicht generell ein Vorteil angenommen werden; verbesserte klinische Ergebnisse für diese Änderung des Applikationsintervalls konnten bisher nicht nachgewiesen werden (6;7). Daher ist ein Vorteil für die einmalige Gabe von Eslicarbazepinacetat gegenüber der zweimaligen Applikation anderer Antiepileptika bisher nicht belegt.
- Eslicarbazepinacetat ist als Reservemedikament einzuordnen. Eine Therapie mit Eslicarbazepinacetat sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie eingeleitet werden.
- Der Einfluss von Eslicarbazepinacetat auf primär generalisierte Anfälle wurde nicht untersucht. Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die haftungsrechtlichen Konsequenzen eines Off-label-use sind zu beachten.

Wirkungsweise

Eslicarbazepinacetat, ein Carboxamid aus der chemischen Klasse der Dibenzazepine, ist ein Derivat von Carbamazepin und ein Prodrug des linksdrehenden Enantiomers des Monohydroxyderivats Oxcarbazepin. Der genaue Wirkmechanismus des Carboxamid-Derivates ist nicht bekannt. In vitro zeigen elektrophysiologische Studien, dass Eslicarbazepinacetat und seine Metaboliten den inaktiven Zustand der span-

nungsgesteuerten Natriumkanäle stabilisiert und deren Rückführung in den aktiven Zustand verhindert. Eslicarbazepinacetat wird durch First-pass-Metabolisierung zu dem wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin umgewandelt. Die Eiweißbindung liegt bei 30 %, die Halbwertszeit beträgt nach Einmalgabe 8–17 h und steigt bei regelmäßiger Gabe auf 20–24 h. Die Ausscheidung erfolgt zu > 90 % über die Nieren (9;10).

Wirksamkeit

In drei randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien der Phase III wurden 1035 Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie untersucht. In der Verumgruppe erhielten die Patienten neben einer antikonvulsiven Basistherapie (ein bis drei Antiepileptika) zusätzlich einmal täglich 400 mg (n = 195), 800 mg (n = 282) oder 1200 mg (n = 272) Eslicarbazepinacetat. Die Kontrollgruppe erhielt neben der Basismedikation Placebo (n = 286). Primärer Endpunkt war in

allen Studien die Zahl der Anfälle pro vier Wochen innerhalb eines Behandlungszeitraums von 12–14 Wochen (s. auch Tab. 1). Während die Patienten in der gepoolten Analyse der drei Phase-III-Studien zu Beginn der Studien durchschnittlich etwa 13 Anfälle pro vier Wochen hatten, sank dieser Wert im Behandlungszeitraum unter Placebo auf 11,7 Anfälle pro vier Wochen, unter 400 mg Eslicarbazepinacetat auf 10,6 (p = 0,0369), unter 800 mg auf 9,8 und unter

1200 mg auf 9,0 Anfälle pro vier Wochen (jeweils $p < 0,0001$). Der Anteil der Studienteilnehmer aller drei Studien mit einer Verringerung von ≥ 50 % der Anfallshäufigkeit (sekundärer Endpunkt) betrug 21,5 %

für Placebo, 22,9 % für Eslicarbazepinacetat 400 mg ($p = 0,3668$), 36,3 % für Eslicarbazepinacetat 800 mg ($p > 0,0001$) und 43,5 % für Eslicarbazepinacetat 1200 mg täglich ($p > 0,0001$) (s. auch Tab. 2) (9;11–13).

Tab. 1.: Primärer Endpunkt: Anzahl der Anfälle pro vier Wochen (ITT–Population) (9)

Phase-III-Studien	Mittelwert [95 % CI] p-Wert ¹			
	Placebo	ESL 400 mg	ESL 800 mg	ESL 1200 mg
BIA-2093-301 (n = 397)	7,6 [6,8–8,6]	6,7 [6,0–7,7] n.s.	5,7 [5,0–6,5] p = 0,003	5,4 [4,6–6,1] p < 0,001
BIA-2093-302 (n = 393)	9,8 [8,7–11,1]	8,7 [7,7–9,9] n.s.	7,1 [6,2–8,2] p = 0,002	7,0 [6,0–8,1] p = 0,001
BIA-2093-303 (n = 245)	7,3 [6,3–8,5]	N/A	5,7 [4,9–6,7] p = 0,048	5,5 [4,6–6,5] p = 0,021

ITT = Intention to treat; N/A = nicht zutreffend; n.s. = nicht signifikant; CI = Konfidenzintervall; ¹p-Wert im Vergleich zu Placebo

Tab. 2.: Sekundärer Endpunkt: Anzahl der Responder (Reduktion der Anfälle ≥ 50 %) (ITT–Population) (9)

Phase-III-Studien		Anzahl der Responder (%)	p-Wert ¹
BIA-2093-301	Placebo	20 (20,2)	–
	ESL 400 mg	23 (23,7)	0,5528
	ESL 800 mg	33 (35,1)	0,0204
	ESL 1200 mg	42 (44,7)	0,0003
BIA-2093-302	Placebo	18 (18,2)	–
	ESL 400 mg	21 (22,1)	0,4955
	ESL 800 mg	33 (37,5)	0,0031
	ESL 1200 mg	36 (41,9)	0,0004
BIA-2093-303	Placebo	22 (27,2)	–
	ESL 400 mg	N/A	N/A
	ESL 800 mg	29 (36,3)	0,2151
	ESL 1200 mg	32 (43,8)	0,0304

ITT = Intention to treat; N/A = nicht zutreffend; ¹p-Wert im Vergleich zu Placebo

Kosten

Wirkstoff	Präparat ¹	DDD-Angaben (mg) ²	Dosis (mg/Tag) ^{3,4}	Kosten pro Jahr [€] ⁵
Zusatztherapie				
Eslicarbazepinacetat	Zebinix® 800 mg Tabletten	800	800 – 1200	2051,54 – 3077,32
Carbamazepin ⁶	Generikum 200 mg, 400 mg, 600 mg Retardtabletten	1000	600 – 1200	98,60 – 164,07
Gabapentin ⁶	Generikum 300 mg Kapseln, 600 mg Filmtabletten	1800	900 – 3600	296,80 – 1148,00
Lacosamid	Vimpat® 100 mg, 200 mg Filmtabletten	300	200 – 400	1541,73 – 2689,92
Lamotrigin ⁶	Generikum 50 mg, 100 mg, 200 mg Tabletten	300	100 – 200 ⁷ 200 – 400 ⁸	95,70 – 161,91 161,91 – 275,94
Levetiracetam ⁶	Generikum 500 mg, 1000 mg Filmtabletten	1500	1000 – 3000	223,71 – 695,87
Oxcarbazepin ⁶	Apydan® extent 300 mg, 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	1000	600 – 2400	300,80 – 1130,40
Phenytoin ⁶	Generikum 100 mg Tabletten	300	300	85,36
Pregabalin	Lyrica® 150 mg, 300 mg Hartkapseln	300	300 – 600	300 mg: 1068,94 600 mg: 540,20
Tiagabin	Gabitril® 5 mg, 10 mg, 15 mg Filmtabletten	30	30 – 50 ⁹ 15 – 30 ¹⁰	1401,27 – 2351,12 759,71 – 1401,27
Topiramat ⁶	Topamax® 100 mg, 200 mg Filmtabletten ¹¹	300	200 – 400	490,71 – 885,20
Natrium-Valproat ⁶	Generikum 500 mg Retardtabletten	1500	1000 – 2000	116,40 – 232,80
Vigabatrin	Sabril® 500 mg Filmtabletten	2000	2000 – 3000	1221,36 – 1832,04
Zonisamid ⁶	Zonegran® 100 mg Hartkapseln	400	300 – 500	1840,27 – 3067,12

Stand Lauerfaxe: 15.11.2012

¹Es wurde bevorzugt die retardierte Form dargestellt; bei Fertigarzneimitteln, die nicht in retardierter Form vorliegen, wurde die nicht retardierte Form gewählt; ²nach (8); ³Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ⁴Erhaltungsdosis; Dosierungen für die einschleichende Aufsättigung sowie Dosisanpassungen im Rahmen einer Kombinationstherapie sind der FI zu entnehmen; ⁵Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁶auch als Monotherapie zugelassen; ⁷Zusatztherapie mit Valproat oder Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin; ⁸Zusatztherapie ohne Valproat und mit Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin; ⁹zusätzlich zu enzyminduzierenden Arzneimitteln; ¹⁰zusätzlich zu nicht enzyminduzierenden Arzneimitteln; ¹¹preisgünstiger Import, teurere Generika vorhanden.

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (9–13)*

□ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carboxamid-Derivate (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Bekannter atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades.

□ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Eine 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.
- Unter der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat kann es zu einer Hyponatriämie kommen und es können klinische Symptome wie Verschlimmerung der Anfälle, Verwirrtheit oder Bewusstseinsstörungen auftreten. Daher sollten die Natriumwerte kontrolliert werden. Bei Patienten, bei denen eine Hyponatriämie bereits besteht, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die zu einer Hyponatriämie führen können (z. B. Diuretika), sollten die Natriumwerte im Serum regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere wenn klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Falls sich eine klinisch relevante Hyponatriämie entwickelt, sind potenziell auslösende Arzneimittel möglichst abzusetzen oder es ist zu pausieren.

- Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Zentralnervensystem wie Schwindel und Schläfrigkeit können die Gefahr unfallbedingter Verletzungen erhöhen.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Eslicarbazepinacetat und Oxcarbazepin wird nicht empfohlen, da dies zu einer übermäßigen Erhöhung der aktiven Metaboliten führen kann.
- Patienten sollten 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.

□ Wechselwirkungen

- Schwache Induktion von CYP3A4 und UDP-Glukuronyltransferasen:
 - Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva wird verringert. Zusätzlich zuverlässige nichthormonelle Verhütungsmethode anwenden.
 - Wirkkonzentration von Vitamin-K-Antagonisten wird verringert. Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Anwendung wird in den ersten Wochen eine INR-Kontrolle empfohlen.
- Hemmung von CYP2C19:
 - Serumspiegelerhöhung von z. B. Phenytoin. Eventuell sind eine Erhöhung der Dosis von Eslicarbazepinacetat und eine Verringerung der Phenytoin-Dosis notwendig.

*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

Nebenwirkungen

sehr häufig (> 1/10)	Schwindel, Schläfrigkeit
häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Kopfschmerzen, abnorme Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Doppeltsehen, verschwommene Sicht, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautausschlag, Müdigkeit, Gangstörungen
gelegentlich ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Anämie, Überempfindlichkeit, Schilddrüsenunterfunktion, vermehrter/verminderter Appetit, Hyponatriämie, Elektrolyt-Ungleichgewicht, Kachexie, Dehydrierung, Fettleibigkeit, Schlaflosigkeit, Apathie, Depression, Nervosität, Erregung, Reizbarkeit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom, Verwirrtheitszustand, Stimmungsschwankungen, Weinen, psychomotorische Hemmung, Stress, psychotische Erkrankung, Gedächtnisstörung, Gleichgewichtsstörungen, Amnesie, Schlafsucht, Sedierung, Aphasie, Dysästhesie, Dystonie, Lethargie, Geruchstäuschung, Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems, zerebelläre Ataxie, zerebelläres Syndrom, Grand-Mal-Konvulsion, periphere Neuropathie, Schlafrhythmusstörungen, Nystagmus, Sprachstörung, Dysarthrie, Hypoästhesie, Geschmacksverlust, brennendes Gefühl, Sehstörungen, Oszillopsie, binokulare Augenbeweglichkeitsstörung, okuläre Hyperämie, ruckartige Augenbewegungen, Augenschmerzen, Ohrenschmerzen, Hörschwäche, Tinnitus, Palpitationen, Bradykardie, Sinusbradykardie, Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Stimmbildungsstörung, Nasenbluten, Brustschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen, trockener Mund, Unwohlsein im Bauchbereich, Blähungen, Duodenitis, Unwohlsein im Oberbauch, Zahnfleischhyperplasie, Zahnfleischentzündung, Reizkolon, Teerstuhl, schmerzhaftes Schlucken, Unwohlsein des Magens, Stomatitis, Zahnschmerzen, Lebererkrankung, Alopezie, trockene Haut, übermäßiges Schwitzen, Erythem, Nagelerkrankung, Hauterkrankung, Muskel-, Rücken- und Nackenschmerzen, Nykturie, Harnwegsinfektion, unregelmäßige Menstruation, Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme, Arzneimittelnebenwirkungen, peripheres Kältegefühl, Blutdruck erniedrigt, Gewichtsverlust, diastolischer Blutdruck erniedrigt, Blutdruck erhöht, systolischer Blutdruck erniedrigt, Natrium im Blut erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Herzrate erhöht, Transaminasen erhöht, Triglyceride erhöht, freies Trijodthyronin (T3) erniedrigt, freies Thyroxin (T4) erniedrigt, Arzneimitteltoxizität, Sturz, Gelenkverletzung, Vergiftung, Hautverletzung
selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1000)	Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Pankreatitis

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	<p>Patienten über 65 Jahre: Bei der Behandlung ist Vorsicht geboten, da begrenzte Informationen zur Sicherheit der Anwendung vorliegen.</p> <p>Zu beachten ist insbesondere bei älteren Patienten, dass die Gabe von Eslicarbazepinacetat bei AV-Block II und AV-Block III kontraindiziert ist.</p>
Kinder und Jugendliche	<p>Bei Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen.</p>
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Kreatinin-Clearance > 60 ml/min: Keine Dosisanpassung notwendig.</p> <p>Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min: Anfangsdosis 400 mg jeden zweiten Tag für 2 Wochen, anschließend 1 x 400 mg/Tag. Abhängig von der individuellen Reaktion kann die tägliche Dosis erhöht werden.</p> <p>Kreatinin-Clearance < 30 ml/min: Die Anwendung wird aufgrund unzureichender Daten bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht empfohlen.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Leichte bis mäßige Leberfunktionsstörungen: Keine Dosisanpassung notwendig.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht, die Anwendung wird daher nicht empfohlen.</p>
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	<p>Es liegen keine Daten über die Anwendung vor.</p> <p>Es sollten nur minimale wirksame Dosen von Eslicarbazepinacetat angewendet werden.</p> <p>Patientinnen müssen ausführlich über die Möglichkeit eines erhöhten Fehlbildungsrisikos beraten werden.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Eslicarbazepinacetat in die Muttermilch übergeht.</p> <p>Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während einer eventuell erforderlich werdenden Behandlung abgebrochen werden.</p>

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>. NICE clinical guideline 137; guidance.nice.org.uk/cg137. Issued January 2012.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-1260.
4. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al.: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/1108kap_001.pdf. Stand: 2008. Zuletzt geprüft: 02. November 2012.
6. Gorennoi V, Schönemark MP, Hagen A: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 1. Aufl.; Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI, 2007.
7. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 2: CD000011.
8. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Berlin: DIMDI, 2012.
9. EMA: Zebinix®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) (public assessment report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000988/WC500073205.pdf. Stand: 19. Februar 2009. Zuletzt geprüft: 02. November 2012.
10. BIAL - Portela & Ca S: Fachinformation "Zebinix® 800 mg Tabletten". Stand: Juni 2012.
11. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A et al.: Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 89: 278-285.
12. Elger C, Halasz P, Maia J et al.: Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009; 50: 454-463.
13. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L et al.: Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 281-287.