

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxcarbazepin Teva® 150 mg Film-tabletten

Oxcarbazepin Teva® 300 mg Film-tabletten

Oxcarbazepin Teva® 600 mg Film-tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxcarbazepin Teva® 150 mg Film-tabletten

Eine Filmtablette enthält 150 mg Oxcarbazepin.

Sonstige Bestandteile

Eine Filmtablette enthält 8,75 mg Lactose und 0,016 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Oxcarbazepin Teva® 300 mg Film-tabletten

Eine Filmtablette enthält 300 mg Oxcarbazepin.

Sonstige Bestandteile

Eine Filmtablette enthält 17,50 mg Lactose und 0,032 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Oxcarbazepin Teva® 600 mg Film-tabletten

Eine Filmtablette enthält 600 mg Oxcarbazepin.

Sonstige Bestandteile

Eine Filmtablette enthält 35,00 mg Lactose und 0,065 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Oxcarbazepin Teva® 150 mg Film-tabletten

Gelbe bis dunkelgelbe kapselförmige Filmtablette. Die eine Seite der Tablette hat in der Mitte eine Bruchkerbe und trägt auf der einen Seite der Bruchkerbe die Prägung „9“ und auf der anderen die Prägung „3“. Die andere Seite der Tablette hat in der Mitte eine Bruchkerbe und trägt auf der einen Seite der Bruchkerbe die Prägung „72“ und auf der anderen die Prägung „81“. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Oxcarbazepin Teva® 300 mg Film-tabletten

Gelbe bis dunkelgelbe kapselförmige Filmtablette. Die eine Seite der Tablette hat in der Mitte eine Bruchkerbe und trägt auf der einen Seite der Bruchkerbe die Prägung „9“ und auf der anderen die Prägung „3“. Die andere Seite der Tablette hat in der Mitte eine Bruchkerbe und trägt auf der einen Seite der Bruchkerbe die Prägung „72“ und auf der anderen die Prägung „82“. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Oxcarbazepin Teva® 600 mg Film-tabletten

Gelbe bis dunkelgelbe kapselförmige Filmtablette. Die eine Seite der Tablette hat in der Mitte eine Bruchkerbe und trägt auf der einen Seite der Bruchkerbe die Prägung „9“ und auf der anderen die Prägung „3“. Die andere Seite der Tablette hat in der Mitte eine Bruchkerbe und trägt auf der einen Seite der Bruchkerbe die Prägung „72“ und auf der anderen die Prägung „83“. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Oxcarbazepin ist angezeigt zur Behandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Es ist angezeigt zur Monotherapie oder Kombinationstherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit Oxcarbazepin wird als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer klinisch wirksamen Dosis begonnen, die auf zwei Einnahmen pro Tag verteilt wird. Die Dosis kann abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten erhöht werden.

Wenn andere Antiepileptika durch Oxcarbazepin ersetzt werden, sollte die Dosis des begleitend verabreichten Antiepileptikums bzw. der begleitend verabreichten Antiepileptika bei Beginn der Oxcarbazepin-Therapie schrittweise reduziert werden.

Im Rahmen der Kombinationstherapie muss wegen der erhöhten Antiepileptika-Gesamtexposition des Patienten möglicherweise die Dosis der begleitend verabreichten Antiepileptika reduziert und/oder die Oxcarbazepin-Dosis langsamer erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Oxcarbazepin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen gelten für alle Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2). Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs zur Optimierung der Oxcarbazepin-Therapie ist nicht erforderlich.

Um dem Patienten die Einnahme zu erleichtern, haben die Tabletten eine Bruchkerbe und können in zwei Hälften geteilt werden. Für Kinder, die keine Tabletten einnehmen können oder bei denen sich die erforderliche Dosis nicht mit Tabletten erreichen lässt, stehen andere Dosisstärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

Erwachsene***Monotherapie***

Die Behandlung mit Oxcarbazepin sollte in einer Dosis von 600 mg/Tag (8–10 mg/kg/Tag), verteilt auf zwei Einnahmen, begonnen werden. Wenn klinisch indiziert, kann die Dosis in etwa wöchentlichem Abstand in Schritten von maximal 600 mg/Tag über die Anfangsdosis hinaus erhöht werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu

erzielen. Eine therapeutische Wirkung wird bei Dosen zwischen 600 mg/Tag und 2400 mg/Tag beobachtet.

In kontrollierten Monotherapie-Studien zu Patienten, die gerade nicht mit Antiepileptika behandelt wurden, erwiesen sich 1200 mg/Tag als effektive Dosis. Dagegen waren bei stärker refraktären Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Oxcarbazepin-Monotherapie umgestellt wurden, 2400 mg/Tag wirksam. Bei kontrollierter stationärer Behandlung im Krankenhaus waren innerhalb von 48 Stunden Dosiserhöhungen von bis zu 2400 mg/Tag möglich.

Kombinationstherapie

Die Behandlung mit Oxcarbazepin sollte in einer Dosis von 600 mg/Tag (8–10 mg/kg/Tag), verteilt auf zwei Einnahmen, begonnen werden. Wenn klinisch indiziert, kann die Dosis in etwa wöchentlichem Abstand in Schritten von maximal 600 mg/Tag über die Anfangsdosis hinaus erhöht werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen. Eine therapeutische Wirkung wird bei Dosen zwischen 600 mg/Tag und 2400 mg/Tag beobachtet.

In einer kontrollierten Studie zur Kombinationstherapie erwiesen sich Tagesdosen von 600 bis 2400 mg/Tag als wirksam, auch wenn die meisten Patienten die 2400 mg/Tag-Dosis nicht ohne Dosisreduktion der begleitenden Antiepileptika vertrugen. Hauptgrund waren ZNS-bezogene unerwünschte Ereignisse. Tagesdosen über 2400 mg/Tag wurden nicht systematisch im Rahmen von klinischen Studien untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“). Zu Patienten mit Hyponatriämie-Risiko siehe Abschnitt 4.4.

Kinder

Die Behandlung mit Oxcarbazepin sollte sowohl als Monotherapie als auch im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosis von 8–10 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Einnahmen, begonnen werden. Im Rahmen der Kombinationstherapie wurde unter einer mittleren Erhaltungsdosis von etwa 30 mg/kg/Tag eine Wirkung beobachtet. Falls klinisch indiziert kann die Dosis in etwa wöchentlichem Abstand in Schritten von maximal 10 mg/kg/Tag von der Anfangsdosis bis auf eine Höchstdosis von 46 mg/kg/Tag erhöht werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen (siehe Abschnitt 5.2).

Oxcarbazepin wird für die Anwendung bei Kindern ab 6 Jahren empfohlen. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien an etwa 230 Kindern im Alter von unter 6 Jahren untersucht (bis herunter auf 1 Monat).

Oxcarbazepin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht angemessen nachgewiesen wurden.

Alle obigen Dosierungsempfehlungen (Erwachsene, ältere Menschen und Kinder) basieren auf den in klinischen Studien für alle Altersgruppen untersuchten Dosen. Al-

Oxcarbazepin Teva® 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten

TEVA

lerdings können, sofern geeignet, niedrigere Anfangsdosen in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Oxcarbazepin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollte die Oxcarbazepin-Therapie mit der Hälfte der üblichen Anfangsdosis (300 mg/Tag) begonnen und in Abständen von mindestens einer Woche erhöht werden, bis die gewünschte klinische Wirkung erzielt wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen in der Phase einer Dosiserhöhung sorgfältig überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I (Sofortreaktionen) wie Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Angioödem und Anaphylaxie berichtet. Fälle von Anaphylaxie und Angioödem mit Beteiligung von Larynx, Glottis, Lippen und Augenlidern wurden sowohl nach der ersten als auch nach späteren Oxcarbazepin-Dosen beschrieben. Wenn es bei einem Patienten nach einer Behandlung mit Oxcarbazepin zu derartigen Reaktionen kommt, muss das Arzneimittel abgesetzt und eine andere Behandlung begonnen werden.

Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin zeigten, müssen darüber informiert werden, dass es in 25–30 % der Fälle auch zu Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. schwere Hautreaktionen) auf Oxcarbazepin kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oxcarbazepin wie Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen können auch bei Patienten ohne Überempfindlichkeitsreaktion auf Carbamazepin in der Vorgeschichte auftreten.

Derartige Reaktionen können Haut, Leber, Blut und Lymphsystem oder andere Organe betreffen, und zwar entweder einzeln oder zusammen im Sinne einer systemischen Reaktion gleichzeitig (siehe Abschnitt 4.8). Im Allgemeinen sollte die Oxcarbazepin-Therapie sofort abgebrochen werden, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen.

Dermatologische Reaktionen

In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Oxcar-

bazepin über schwerwiegende dermatologische Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme berichtet. Patienten mit schwerwiegenden dermatologischen Reaktionen benötigen möglicherweise eine stationäre Behandlung, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich sein können und in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufen. Im Zusammenhang mit Oxcarbazepin stehende Fälle wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Die mediane Zeit bis zu ihrem Auftreten betrug 19 Tage. Es wurde über Einzelfälle mit wiederholtem Auftreten der schwerwiegenden Hautreaktion bei erneuter Exposition mit Oxcarbazepin berichtet. Patienten, bei denen es unter der Behandlung zu einer Hautreaktion kommt, müssen sofort untersucht werden und die Oxcarbazepin-Behandlung unverzüglich beendet werden, es sei denn, der Hautausschlag steht eindeutig nicht im Zusammenhang mit dieser Behandlung. Bei Beendigung der Behandlung ist darauf zu achten, Oxcarbazepin zur Anfallsprophylaxe durch ein anderes Antiepileptikum zu ersetzen. Die Oxcarbazepin-Therapie darf bei Patienten, die die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen haben, nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

HLA-B*1502-Allel bei Han-Chinesen, Thai und anderen asiatischen Populationen

Bei einer Behandlung mit Carbamazepin ist das Vorliegen des Allels HLA-B*1502 bei Personen, die von Han-Chinesen oder Thailandern abstammen, stark mit dem Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen (dem sogenannten Stevens-Johnson-Syndrom [SJS]) verbunden. Die chemische Struktur von Oxcarbazepin ähnelt derjenigen von Carbamazepin, und es ist möglich, dass Träger des Allels HLA-B*1502 nach der Behandlung mit Oxcarbazepin ebenfalls ein Risiko für das Auftreten eines SJS aufweisen. Es liegen einige Daten vor, die eine solche Verbindung für Oxcarbazepin vermuten lassen. Die Prävalenz des Allels HLA-B*1502 beträgt in den Populationen der Han-Chinesen und der Thai ungefähr 10 %. Diese Personen sollten nach Möglichkeit vor Beginn der Therapie mit Carbamazepin oder einem chemisch verwandten Wirkstoff auf dieses Allel getestet werden. Wenn Patienten dieser Abstammungen positiv auf das Allel HLA-B*1502 getestet wurden, kann die Anwendung von Oxcarbazepin in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen höher als die Risiken eingeschätzt wird.

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

Die Prävalenz des Allels HLA-B*1502 ist in untersuchten Populationen z. B. europäischer, afrikanischer oder lateinamerikanischer Abstammung sowie bei Japanern und Koreanern extrem gering (< 1 %).

HLA-A*3101-Allel – europäische Abstammung und japanische Populationen

Einige Daten lassen vermuten, dass HLA-A*3101 bei Personen europäischer Abstammung und Japanern mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane unerwünschte Arzneimittelreaktionen einschließlich SJS, TEN, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie (DRESS) oder eine weniger schwere akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) sowie einen makulopapulösen Ausschlag verbunden ist.

Die Häufigkeit des Allels HLA-A*3101 ist je nach ethnischer Population sehr unterschiedlich. Die Prävalenz des HLA-A*3101-Allels beträgt in europäischen Populationen 2 bis 5 % und in japanischen Populationen ungefähr 10 %.

Das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte Hautreaktionen (überwiegend von geringem Schweregrad) von 5,0 % in der allgemeinen Bevölkerung auf 26,0 % unter Personen europäischer Abstammung erhöhen, während das Risiko bei Abwesenheit dieses Allels von 5,0 % auf 3,8 % erniedrigt ist.

Es liegen unzureichende Daten zur Abgabe einer Empfehlung zum Screening auf HLA-A*3101 vor dem Beginn einer Therapie mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen vor.

Falls von Patienten europäischer Abstammung oder japanischer Herkunft bekannt ist, dass sie Träger des Allels HLA-A*3101 sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen höher als die Risiken eingeschätzt wird.

Hyponatriämie

Bei 2,7 % der mit Oxcarbazepin behandelten Patienten wurden Natrium-Serumkonzentrationen von unter 125 mmol/l beobachtet, die in der Regel asymptomatisch waren und keine Anpassung der Behandlung erforderlich machten. Die Erfahrungen aus klinischen Studien zeigen, dass die Natrium-Serumkonzentrationen nach Reduktion der Oxcarbazepin-Dosis, Absetzen von Oxcarbazepin oder konservativer Behandlung der Patienten (z. B. Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr) in den Normbereich zurückkehrten. Bei Patienten mit vorbestehender, mit einer niedrigen Natrium-Konzentration verbundener Nierenerkrankung oder solchen, die gleichzeitig die Natrium-Konzentration senkende Arzneimittel (z. B. Diuretika, Desmopressin) und NSAR (z. B. Indometacin) erhalten, ist vor Beginn der Behandlung die Natrium-Serumkonzentration zu bestimmen. Anschließend sollte die Natrium-Serumkonzentration nach etwa zwei Wochen und dann über die ersten drei Behandlungsmonate in monatlichem Abstand oder wenn klinisch erforderlich kontrolliert werden. Die genannten Risikofaktoren treffen möglicherweise insbesondere für ältere Patienten zu. Wenn bei einem mit Oxcarbazepin behandelten Patienten eine Behandlung mit einem die Natrium-Konzentration senkenden Arzneimittel begonnen wird, sollten die Natrium-Konzentrationen nach gleichem Muster kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8). Allgemein ist eine Kontrolle der

Natrium-Serumkonzentration in Betracht zu ziehen, wenn es während einer Behandlung mit Oxcarbazepin zu Symptomen kommt, die auf eine Hyponatriämie hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den anderen Patienten können die Natrium-Serumkonzentrationen im Rahmen der routinemäßigen Laboruntersuchungen kontrolliert werden.

Bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer Herzinsuffizienz muss regelmäßig das Körpergewicht kontrolliert werden, um eine Flüssigkeitseinlagerung zu erkennen. Bei Flüssigkeitseinlagerung oder Verschlechterung der Herzfunktion ist die Natrium-Serumkonzentration zu kontrollieren. Im Falle einer Hyponatriämie ist eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr eine wichtige Gegenmaßnahme. Da Oxcarbazepin in sehr seltenen Fällen die Erregungsleitung im Herzen beeinträchtigen kann, müssen Patienten mit vorbestehender Erregungsleitungsstörung (z. B. Atrioventrikularblock, Arrhythmie) sorgfältig beobachtet werden.

Leberfunktion

Sehr selten wurde über Fälle von Hepatitis berichtet, die in der Mehrzahl einen günstigen Verlauf zeigten. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist die Leberfunktion zu kontrollieren und ein Absetzen der Oxcarbazepin-Therapie in Betracht zu ziehen.

Hämatologische Reaktionen

Im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung wurde bei mit Oxcarbazepin behandelten Patienten in sehr seltenen Fällen eine Agranulozytose, aplastische Anämie und Panzytopenie beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Bei Hinweisen auf eine signifikante Knochenmarkdepression ist ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht zu ziehen.

Hormonelle Kontrazeptiva

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin mit hormonellen Kontrazeptiva diese Form der Kontrazeption unwirksam machen kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei Anwendung von Oxcarbazepin werden zusätzliche nicht-hormonelle Methoden der Kontrazeption empfohlen.

Alkohol

Bei Einnahme von Oxcarbazepin in Kombination mit Alkohol ist wegen einer möglichen additiven sedativen Wirkung Vorsicht geboten.

Absetzen

Wie alle Antiepileptika sollte Oxcarbazepin schrittweise abgesetzt werden, um das Risiko für eine Zunahme der Anfallshäufigkeit möglichst gering zu halten.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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 Oxcarbazepin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Sonstige Bestandteile

Die Arzneimittel enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Arzneimittel enthalten Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) und können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzyminduktion

Oxcarbazepin und sein pharmakologisch wirksamer Metabolit (das Monohydroxy-Derivat, MHD) sind *in vitro* und *in vivo* schwache Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme CYP3A4 und CYP3A5, die für die Verstoffwechselung sehr vieler Substanzen verantwortlich sind wie z. B. von Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), oralen Kontrazeptiva (siehe unten) und einigen anderen Antiepileptika (z. B. Carbamazepin). Dadurch verringern sich die Plasmakonzentrationen der genannten Arzneimittel (die unten stehende Tabelle enthält die Ergebnisse zu anderen Antiepileptika).

Oxcarbazepin und MHD sind *in vitro* schwache Induktoren der UDP-Glucuronyltransferasen (die Auswirkungen auf spezielle Enzyme dieser Familie sind nicht bekannt). Daher können Oxcarbazepin und MHD *in vivo* eine leichte induzierende Wirkung auf den Metabolismus von Arzneimitteln haben, die vorwiegend über eine Konjugation durch die UDP-Glucuronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn der Behandlung mit Oxcarbazepin oder bei Änderung der Dosierung wird das neue Induktionsniveau möglicherweise erst nach 2 bis 3 Wochen erreicht.

Bei Beendigung der Oxcarbazepin-Therapie kann eine Dosisreduktion der begleitend

verabreichten Arzneimittel erforderlich werden, über die auf der Grundlage der klinischen Überwachung und/oder einer Überwachung der Plasmaspiegel zu entscheiden ist. Es ist davon auszugehen, dass die Induktion 2 bis 3 Wochen nach Beendigung der Behandlung schrittweise nachlässt.

Hormonelle Kontrazeptiva: Es wurde gezeigt, dass Oxcarbazepin die beiden Komponenten oraler Kontrazeptiva, Ethinylestradiol (EO) und Levonorgestrel (LNG), beeinflussen kann. Die mittleren AUC-Werte von EO und LNG nahmen um 48–52 % bzw. 32–52 % ab. Aus diesem Grund kann die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin mit hormonellen Kontrazeptiva zur Unwirksamkeit der Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitt 4.4). Es muss eine andere zuverlässige Form der Kontrazeption angewendet werden.

Enzymhemmung

Oxcarbazepin und MHD hemmen CYP-2C19. Daher kann es bei gleichzeitiger Verabreichung hoher Oxcarbazepin-Dosen mit Arzneimitteln, die vorwiegend über CYP-2C19 verstoffwechselt werden (z. B. Phenytoin), zu Arzneimittelwechselwirkungen kommen. Bei Verabreichung von Oxcarbazepin in Dosen von mehr als 1200 mg/Tag stiegen die Phenytoin-Spiegel um bis zu 40 % an (die oben stehende Tabelle fasst die Ergebnisse zu anderen Antikonvulsiva zusammen). In diesem Fall kann eine Reduktion der begleitend verabreichten Phenytoin-Dosis erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Antiepileptika

Im Rahmen von klinischen Studien wurden mögliche Wechselwirkungen zwischen Oxcarbazepin und anderen Antiepileptika untersucht. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die Mittelwerte von AUC und C_{min} sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

Es wurde gezeigt, dass starke Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme (d. h. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital) bei Erwachsenen die MHD-Plasmakonzentrationen verringern (29–40 %). Bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren nahm die MHD-Clearance bei gleichzeitiger Verabreichung

Überblick über Wechselwirkungen zwischen Oxcarbazepin und anderen Antiepileptika

gleichzeitig verabreichtes Antiepileptikum	Einfluss von Oxcarbazepin auf die Konzentration des anderen Antiepileptikums	Einfluss des Antiepileptikums auf die MHD-Konzentration
Carbamazepin	Abnahme um 0–22 % (Zunahme von Carbamazepin-Epoxid um 30 %)	Abnahme um 40 %
Clobazam	nicht untersucht	kein Einfluss
Felbammat	nicht untersucht	kein Einfluss
Lamotrigin	leichte Abnahme*	kein Einfluss
Phenobarbital	Zunahme um 14–15 %	Abnahme um 30–31 %
Phenytoin	Zunahme um 0–40 %	Abnahme um 29–35 %
Valproinsäure	kein Einfluss	Abnahme um 0–18 %

* Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass Oxcarbazepin die Lamotrigin-Konzentration senken kann, was möglicherweise bei Kindern von Bedeutung ist. Allerdings scheint das Wechselwirkungspotential von Oxcarbazepin geringer zu sein als das von gleichzeitig verabreichten Enzym-Induktoren (Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin).

Oxcarbazepin Teva® 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten

TEVA

einer der drei enzyminduzierenden Antiepileptika im Vergleich zur Monotherapie um etwa 35 % zu. Die gemeinsame Verabreichung von Oxcarbazepin und Lamotrigin war mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse (Übelkeit, Schwindel, Benommenheit und Kopfschmerzen) verbunden. Bei gleichzeitiger Verabreichung eines oder mehrerer anderer Antiepileptika mit Oxcarbazepin ist auf Fall-zu-Fall-Basis eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder Überwachung der Plasmakonzentration in Betracht zu ziehen. Dies gilt insbesondere für Kinder und Jugendliche, die gleichzeitig Lamotrigin erhalten.

Unter Oxcarbazepin wurde keine Autoinduktion beobachtet.

Sonstige Arzneimittel-Wechselwirkungen

Cimetidin, Erythromycin, Viloxazin, Warfarin und Dextropropoxyphen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von MHD.

Wegen der strukturellen Verwandtschaft zwischen Oxcarbazepin und trizyklischen Antidepressiva kann es theoretisch zu Wechselwirkungen zwischen Oxcarbazepin und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern kommen.

Die klinischen Studien schlossen auch Patienten ein, die trizyklische Antidepressiva erhielten und es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Die Kombination aus Lithium und Oxcarbazepin kann zu einer verstärkten Neurotoxizität führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit der Epilepsie und mit Antiepileptika im Allgemeinen:

Es wurde gezeigt, dass die Prävalenz von Missbildungen bei Kindern von Frauen mit Epilepsie zwei- bis dreimal höher ist als die Rate von etwa 3 % in der Normalbevölkerung. In der Population der behandelten schwangeren Frauen wurde unter einer Polytherapie eine Zunahme von Missbildungen beobachtet. Allerdings wurde nicht untersucht, in welchem Ausmaß die Behandlung und/oder die Erkrankung verantwortlich sind.

Darüber hinaus darf eine wirksame antiepileptische Behandlung nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Erkrankung sowohl für die Mutter als auch für den Fetus schädlich ist.

Risiko im Zusammenhang mit Oxcarbazepin:

Die vorliegenden klinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft lassen noch keine Beurteilung des teratogenen Potentials von Oxcarbazepin zu. In tierexperimentellen Studien wurden unter für das Muttertier toxischen Dosen eine erhöhte embryonale Mortalität, Wachstumsverzögerungen und Missbildungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Unter Berücksichtigung dieser Daten ergibt sich:

- Wenn eine mit Oxcarbazepin behandelte Frau schwanger wird oder eine Schwan-

gerschaft plant, muss die Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig neu bewertet werden. Es ist die niedrigste wirksame Dosis zu verabreichen und wann immer möglich ist zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten eine Monotherapie zu bevorzugen.

- Die Patientinnen sind über das erhöhte Missbildungs-Risiko aufzuklären und sollten die Möglichkeiten zu einem pränatalen Screening erhalten.
- Eine wirksame antiepileptische Behandlung mit Oxcarbazepin darf in der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Erkrankung sowohl für die Mutter als auch für den Fetus schädlich ist.

Monitoring und Prävention:

Antiepileptika können einen Folsäuremangel begünstigen, der wiederum zu fetalen Anomalien beitragen kann. Es wird eine Folsäure-Supplementierung vor und während der Schwangerschaft empfohlen. Da die Wirksamkeit dieser Supplementierung nicht nachgewiesen ist, kann auch Frauen mit Folsäure-Supplementierung eine spezielle pränatale Diagnostik angeboten werden.

Die Daten bei einer begrenzten Anzahl von Frauen weisen darauf hin, dass die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Oxcarbazepin, dem 10-Monohydroxyderivat (MHD), während der Schwangerschaft allmählich abnehmen können. Es wird empfohlen, das klinische Ansprechen bei Frauen, die von Oxcarbazepin während der Schwangerschaft einnehmen, sorgfältig zu beobachten, um eine adäquate Anfallskontrolle sicherstellen zu können. Eine Untersuchung der Veränderungen der MHD-Plasmaspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Wenn die Dosis während der Schwangerschaft erhöht wurde, kann eine Kontrolle der MHD-Plasmaspiegel nach der Geburt ebenso erwogen werden.

Beim Neugeborenen:

Bei Neugeborenen wurden durch Antiepileptika verursachte Blutungsstörungen beobachtet. Als präventive Maßnahme sollte in den letzten Wochen der Schwangerschaft und beim Neugeborenen Vitamin K₁ gegeben werden.

Stillzeit

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) werden beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Bei beiden Substanzen wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 0,5 beobachtet. Die Auswirkungen auf ein über diesen Weg mit Oxcarbazepin exponiertes Neugeborenes sind nicht bekannt. Daher sollte Oxcarbazepin nicht in der Stillzeit angewendet werden.

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

Die Anwendung von Oxcarbazepin war mit Nebenwirkungen wie Benommenheit/Schwindel oder Schläfrigkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Aus diesem Grund sind die Patienten darüber aufzuklären, dass die körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten, die zur Bedienung von Maschinen oder zum Autofahren erforderlich sind, beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel, Diplopie, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit und treten bei mehr als 10 % der Patienten auf.

Das Nebenwirkungsprofil nach Körpersystem basiert auf den in klinischen Studien auftretenden unerwünschten Ereignissen, für die ein Zusammenhang mit Oxcarbazepin angegeben wurde. Darüber hinaus wurden klinisch relevante Berichte zu Nebenwirkungen aus „Named-Patient“-Programmen und aus der Postmarketing-Erfahrung berücksichtigt.

Bei den Häufigkeitsangaben (gemäß der CIOMS III Häufigkeitsklassifikation) zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach absteigendem Schweregrad sortiert.

Siehe Tabelle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<i>gelegentlich</i>	Leukopenie
<i>sehr selten</i>	Thrombopenie
<i>nicht bekannt</i>	Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

<i>sehr selten</i>	Überempfindlichkeit (einschließlich Multiorgan-Überempfindlichkeit), charakterisiert durch Merkmale wie Hautausschlag, Fieber. Folgende Organe oder Systeme können ebenfalls betroffen sein: Blut und Lymphsystem (z. B. Eosinophilie, Thrombopenie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Splenomegalie), Leber (z. B. abweichende Leberwerte, Hepatitis), Muskeln und Gelenke (z. B. Gelenkschwellungen, Myalgien, Arthralgien), Nervensystem (z. B. hepatische Enzephalopathie), Niere (z. B. Proteinurie, interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz), Lunge (z. B. Dyspnoe, Lungenödem, Asthma, Bronchospasmus, interstitielle Lungenerkrankung), Angioödem
<i>nicht bekannt</i>	anaphylaktische Reaktionen

Fortsetzung Seite 5

Fortsetzung von Seite 4

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>häufig</i>	Hyponatriämie
<i>sehr selten</i>	Hyponatriämie mit Beschwerden wie Krampfanfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinseinschränkung, Enzephalopathie (weitere unerwünschte Ereignisse siehe auch Erkrankungen des Nervensystems), Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), Erbrechen, Übelkeit [†]
<i>nicht bekannt</i>	Hypothyreose
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>häufig</i>	Verwirrtheit, Depression, Apathie, Agitiertheit (z. B. Nervosität), emotionale Instabilität
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>sehr häufig</i>	Somnolenz, Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel
<i>häufig</i>	Ataxie, Tremor, Nystagmus, Störungen der Aufmerksamkeit, Amnesie
Augenerkrankungen	
<i>sehr häufig</i>	Diplopie
<i>häufig</i>	verschwommenes Sehen, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>häufig</i>	Schwindel
Herzerkrankungen	
<i>sehr selten</i>	Arrhythmien, Atrioventrikularblock
Gefäßerkrankungen	
<i>nicht bekannt</i>	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>sehr häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen
<i>häufig</i>	Durchfall, Verstopfung, abdominelle Schmerzen
<i>sehr selten</i>	Pankreatitis und/oder Lipase- und/oder Amylase-Anstiege
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>sehr selten</i>	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>häufig</i>	Hautausschlag, Alopezie, Akne
<i>gelegentlich</i>	Urtikaria
<i>sehr selten</i>	Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>sehr selten</i>	systemischer Lupus erythematosus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>sehr häufig</i>	Müdigkeit
<i>häufig</i>	Astenie
Untersuchungen	
<i>gelegentlich</i>	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der Blutspiegel der alkalischen Phosphatase
<i>nicht bekannt</i>	Abfall von T4 (mit unklarer klinischer Signifikanz)

[†] In sehr seltenen Fällen kann es während der Anwendung von Oxcarbazepin zu einer klinisch relevanten Hyponatriämie (Natrium < 125 mmol/l) kommen. Diese wird unter Oxcarbazepin im Allgemeinen in den ersten 3 Behandlungsmonaten beobachtet, auch wenn bei einigen Patienten mehr als 1 Jahr nach Behandlungsbeginn zum ersten Mal eine Natrium-Serumkonzentration < 125 mmol/l festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die unter Langzeitbehandlung mit Oxcarbazepin stehen, gibt es Berichte über verringerte Knochenmineraldichte, Osteopenie, Osteoporose und Knochenbrüche. Der Wirkmechanismus durch welchen Oxcarbazepin den Knochenstoffwechsel beeinflusst, ist nicht bekannt.

4.9 Überdosierung

Es würde über Einzelfälle mit Überdosierung beschrieben. Die maximal eingenommene

Dosis betrug etwa 24 000 mg. Alle Patienten erholten sich unter einer symptomatischen Behandlung. Zu den Symptomen einer Überdosierung gehören Somnolenz, Benommenheit/Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Hyponatriämie, Ataxie und Nystagmus. Es gibt kein spezifisches Antidot. Es sollte eine geeignete symptomatische und supportive Behandlung durchgeführt werden. Eine Elimination des Arzneimittels durch eine Magenspülung und/oder

eine Inaktivierung durch die Verabreichung von Aktivkohle sind in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Carboxamid-Derivate
ATC-Code: N03AF02

Pharmakodynamische Wirkungen

Oxcarbazepin übt seine pharmakologische Wirkung überwiegend über seinen Metaboliten (MHD) aus (siehe Abschnitt 5.2). Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus von Oxcarbazepin und MHD vorwiegend auf einer Blockade der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle beruht, die zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, Hemmung repetitiver neuronaler Entladungen und Verminderung der Ausbreitung von synaptischen Impulsen führt. Zusätzlich können auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und eine Modulation von durch hohe Spannungen aktivierten Calcium-Kanälen zu der antikonvulsiven Wirkung beitragen. Es wurden keine relevanten Interaktionen mit Neurotransmitter- oder Modulator-Rezeptoren im Gehirn beobachtet.

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) sind bei Tieren potente und wirksame Antikonvulsiva. Sie schützten Nager vor generalisierten tonisch-klonischen und, in geringerem Maße, klonischen Krampfanfällen und verringerten bei *Rhesus*-Afften mit Aluminiumimplantaten die Häufigkeit chronisch rezidivierender partieller Anfälle oder eliminierten derartige Anfälle. Bei Mäusen und Ratten wurde während einer 5-tägigen bzw. 4-wöchigen täglichen Behandlung mit Oxcarbazepin oder MHD keine Toleranzentwicklung (d. h. Abschwächung der antikonvulsiven Wirksamkeit) in Bezug auf tonisch-klonische Anfälle beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oxcarbazepin wird nach oraler Verabreichung vollständig resorbiert und umfangreich in seinen pharmakologisch wirksamen Metaboliten (MHD) verstoffwechselt.

Nach einmaliger Verabreichung von 600 mg Oxcarbazepin an nüchterne gesunde männliche Probanden betrug die mittlere C_{max} von MHD 34 µmol/l und die entsprechende mediane t_{max} 4,5 Stunden.

In einer Studie zur Massenbilanz beim Menschen waren nur 2 % der im Plasma gemessenen Gesamtradioaktivität auf unverändertes Oxcarbazepin, etwa 70 % auf MHD und der Rest auf weniger bedeutende sekundäre Metaboliten zurückzuführen, die schnell eliminiert wurden.

Nahrung hat keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Oxcarbazepin-Resorption, sodass das Arzneimittel zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von MHD beträgt 49 Liter.

Etwa 40 % von MHD werden an Serumproteine gebunden und zwar vorwiegend an Albumin. Die Bindung war innerhalb der

Oxcarbazepin Teva® 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten

TEVA

therapeutisch relevanten Spanne von der Serumkonzentration unabhängig. Oxcarbazepin und MHD binden nicht an alpha-1-Acid-Glykoprotein.

Oxcarbazepin und MHD passieren die Plazenta. In einem Fall waren die MHD-Plasmakonzentrationen bei der Mutter und beim Neugeborenen vergleichbar.

Biotransformation

Oxcarbazepin wird in der Leber schnell durch im Cytosol befindliche Enzyme zu MHD reduziert, das vorwiegend für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist und über eine Konjugation mit Glucuronsäure weiter verstoffwechselt wird. Kleine Mengen (4 % der Dosis) werden zum pharmakologisch inaktiven Metaboliten (10,11-Dihydroxy-Derivat, DHD) oxidiert.

Elimination

Oxcarbazepin wird vorwiegend in Form von Metaboliten aus dem Körper eliminiert, die zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden werden. Mehr als 95 % der Dosis treten im Urin auf, davon weniger als 1 % als unverändertes Oxcarbazepin. Die Exkretion im Stuhl macht weniger als 4 % der verabreichten Dosis aus. Etwa 80 % der Dosis werden im Urin entweder in Form von MHD-Glucuroniden (49 %) oder als unverändertes MHD (27 %) ausgeschieden, während das inaktive DHD etwa 3 % und Oxcarbazepin-Konjugate etwa 13 % der Dosis ausmachen.

Oxcarbazepin wird mit einer scheinbaren Halbwertszeit von 1,3 bis 2,3 Stunden schnell aus dem Plasma eliminiert. Im Gegensatz dazu beträgt die scheinbare Plasmahalbwertszeit von MHD durchschnittlich $9,3 \pm 1,8$ h.

Dosisproportionalität

Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von MHD werden bei zweimal täglicher Verabreichung von Oxcarbazepin an Patienten innerhalb von 2–3 Tagen erreicht. MHD hat im Steady-State eine lineare Pharmakokinetik, die über die Dosisspanne von 300 bis 2400 mg/Tag dosisproportional ist.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden Pharmakokinetik und Metabolismus von Oxcarbazepin und MHD nach einer oralen 900 mg-Einzeldosis bei gesunden Probanden und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Eine leichte bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin und MHD. Oxcarbazepin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Creatinin-Clearance und der renalen Clearance von MHD. Nach Verabreichung einer Oxcarbazepin-Einzeldosis zu 300 mg ist die Eliminationshalbwertszeit von MHD bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (10 Stunden) um 60–90 % ver-

längert (16 bis 19 Stunden) und die AUC auf das Doppelte erhöht.

Kinder

Die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin wurde in klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen untersucht, die Dosen von 10–60 mg/kg/Tag erhielten. Die gewichtsadjustierte MHD-Clearance nimmt mit zunehmendem Alter und Annäherung des Körpergewichts an das Gewicht Erwachsener ab. Die mittlere gewichtsadjustierte Clearance ist bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren etwa 40 % höher als bei Erwachsenen. Daher wird erwartet, dass die Exposition bei diesen Kindern bei Behandlung mit einer vergleichbaren gewichtsadjustierten Dosis etwa zwei Drittel der Exposition von Erwachsenen beträgt. Man nimmt an, dass die gewichtsadjustierte MHD-Clearance bei Kindern im Alter von 13 Jahren und darüber mit dem zunehmenden Körpergewicht den Wert von Erwachsenen erreicht.

Ältere Patienten

Nach Verabreichung einer einzelnen (300 mg) oder mehrerer Oxcarbazepin-Dosen (600 mg/Tag) an ältere Patienten (60–82 Jahre) waren die maximale Plasmakonzentration und die AUC von MHD um 30–60 % höher als bei jüngeren Probanden (18–32 Jahre). Vergleiche der Creatinin-Clearance bei jungen und älteren Probanden weisen darauf hin, dass der Unterschied auf eine altersabhängige Reduktion der Creatinin-Clearance zurückzuführen war. Da die therapeutische Dosis individuell angepasst wird, sind keine besonderen Dosierungsempfehlungen erforderlich.

Geschlecht

Weder bei Kindern noch bei Erwachsenen oder älteren Patienten wurden geschlechtsabhängige pharmakokinetische Unterschiede beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gentoxizität von Oxcarbazepin und dem pharmakologisch aktiven Metaboliten, Monohydroxy-Derivat (MHD), lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Ratten Hinweise auf eine Nephrotoxizität gefunden, nicht aber bei Hunden oder Mäusen. Es liegen keine Berichte zu derartigen Veränderungen bei Patienten vor, sodass die klinische Relevanz der Befunde bei der Ratte unbekannt ist.

Untersuchungen zur Immunstimulation an Mäusen zeigten, dass MHD (und in geringerem Ausmaß auch Oxcarbazepin) eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen kann.

In tierexperimentellen Studien ergaben sich auf einem für das Muttertier toxischen Dosisniveau Befunde wie eine Zunahme der embryonalen Mortalität und eine gewisse Verzögerung des pränatalen und/oder postnatalen Wachstums.

In einer der acht Studien zur Embryotoxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder mit

dem pharmakologisch wirksamen Metaboliten (MHD) durchgeführt wurden, war bei Ratten unter Dosen, bei denen ebenfalls eine Toxizität beim Muttertier zu beobachten war, eine Zunahme von fetalen Missbildungen festzustellen (siehe Abschnitt 4.6).

In den Studien zur Kanzerogenität wurden bei den behandelten Tieren Lebertumoren (Ratten und Mäuse), Hodentumoren und Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (Ratte) induziert. Das Auftreten von Lebertumoren war sehr wahrscheinlich Folge der Induktion hepatischer mikrosomaler Enzyme. Diese induktive Wirkung ist bei mit Oxcarbazepin behandelten Patienten nur schwach ausgeprägt oder fehlt, kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden. Die Hodentumoren könnten durch erhöhte Konzentrationen an luteinisierendem Hormon induziert worden sein. Da beim Menschen kein derartiger Konzentrationsanstieg zu beobachten ist, wird diesen Tumoren keine klinische Relevanz zugesprochen. In der Studie zur Kanzerogenität von MHD an Ratten wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (Zervix und Vagina) festgestellt. Diese Effekte traten bei einem Expositionsniveau auf, das dem der erwarteten klinischen Exposition entsprach. Der Mechanismus für das Auftreten dieser Tumoren wurde noch nicht aufgeklärt. Daher ist die klinische Relevanz dieser Tumoren unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Crospovidon (Typ A)
Povidon (K30)
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 6000
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC – Aluminium-Blisterpackungen:

Oxcarbazepin Teva® 150 mg Filmtabletten

Blisterpackungen in Packungen mit 50, 100 oder 200 Filmtabletten.

***Oxcarbazepin Teva® 300 mg Film-
tabletten***

Blisterpackungen in Packungen mit 50, 100
oder 200 Filmtabletten.

***Oxcarbazepin Teva® 600 mg Film-
tabletten***

Blisterpackungen in Packungen mit 50, 100
oder 200 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

71734.00.00
71735.00.00
71736.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNGEN**

16.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin