1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Trileptal® 300 mg Filmtabletten
Trileptal® 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Trileptal 300 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Oxcarbazepin.

Trileptal 600 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 600 mg Oxcarbazepin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Trileptal 300 mg Filmtabletten
Gelb, oval, leicht bikonvex, mit Bruchkerbe auf beiden Seiten, geprägt mit „TE“, Rille, umgekehrtes „TE“ auf einer Seite und „CG“, Rille, umgekehrtes „CG“ auf der anderen Seite

Trileptal 600 mg Filmtabletten
Blassrosa, oval, leicht bikonvex, mit Bruchkerbe auf beiden Seiten, geprägt mit „TF“, Rille, umgekehrtes „TF“ auf der einen Seite und „CG“, Rille, umgekehrtes „CG“ auf der anderen Seite

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Mono- und Kombinationstherapie mit Trileptal Filmtabletten kann bereits mit einer klinisch wirksamen Dosis begonnen werden, die auf zwei Einzelgaben verteilt wird. Die Dosierung kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie gesteigert werden. Wenn andere Antiepileptika durch Trileptal Filmtabletten ersetzt werden sollen, ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums/der abzusetzenden Antiepileptika zu Beginn der Behandlung mit Trileptal Filmtabletten schrittweise herabzusetzen. Da bei der Kombinationstherapie die Gesamtdosis an Antiepileptika steigt, muss möglicherweise die Dosis des anderen Antiepileptikums/der anderen Antiepileptika gesenkt und/oder die Dosis von Trileptal Filmtabletten langsamer erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Therapeutisches Drug-Monitoring
Die therapeutische Wirkung von Oxcarbazepin wird primär über den aktiven Metaboliten 10-Monohydroxyderivat (MHD) von Oxcarbazepin vermittelt (siehe Abschnitt 5). Eine routinemäßige Kontrolle der Plasmaspiegel von Oxcarbazepin oder MHD ist nicht erforderlich, kann jedoch in Situationen von Nutzen sein, in welchen eine Veränderung der MHD-Clearance zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.4). In solchen Fällen kann die Trileptal-Dosis (auf Grundlage der 2 bis 4 Stunden nach der Gabe gemessenen Plasmaspiegel) so angepasst werden, dass ein maximaler MHD-Plasmaspiegel von < 35 mg/l eingehalten wird.

Erwachsene
Monotherapie
Empfohlene Anfangsdosis
Die Behandlung mit Trileptal Filmtabletten sollte mit einer Tagesdosis von 600 mg (8 bis 10 mg Oxcarbazepin/kg Körpergewicht (KG)/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis
Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg und 2 400 mg Oxcarbazepin/Tag.

Kontrollierte Monotherapiestudien an bisher nicht mit Antiepileptika behandelten Patienten haben die Wirksamkeit einer Tagesdosis von 1 200 mg gezeigt; bei therapierefraktären Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Monotherapie mit Trileptal Filmtabletten umgestellt wurden, erwies sich eine Tagesdosis von 2 400 mg als wirksam.

Empfohlene Maximaldosis
Unter kontrollierten stationären Bedingungen konnte die Tagesdosis innerhalb von 48 Stunden auf 2 400 mg Oxcarbazepin gesteigert werden.

Kombinationstherapie
Empfohlene Anfangsdosis
Die Behandlung mit Trileptal Filmtabletten sollte mit einer Tagesdosis von 600 mg (8 bis 10 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis
Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg und 2 400 mg Oxcarbazepin/Tag.

Empfohlene Maximaldosis
Tagesdosen von 600 bis 2 400 mg erwiesen sich in einer kontrollierten Studie in der Kombinationstherapie als wirksam, wobei die meisten Patienten, hauptsächlich wegen zentralnervöser Nebenwirkungen, eine Tagesdosis von 2 400 mg nicht ohne eine Dosisverringerung der anderen gleichzeitig gegebenen Antiepileptika tolerierten.

Tagesdosen über 2 400 mg wurden nicht systematisch in klinischen Studien untersucht.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)
Für ältere Patienten sind keine speziellen Dosierungsempfehlungen erforderlich, da die therapeutische Dosis individuell angepasst wird. Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen (Angaben zur Dosierung siehe unten bei „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).
Bei Patienten mit Hyponatriämie-Risiko ist eine engmaschige Überwachung der Natriumkonzentration erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Untersuchungen an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollte mit einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag begonnen und in Abständen von mindestens einer Woche bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Dosissteigerung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedarf einer sorgfältigeren Überwachung.

Kinder und Jugendliche
Empfohlene Anfangsdosis
Bei Mono- und Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit Trileptal Filmtabletten mit einer Dosis von 8 bis 10 mg/kg KG/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis
In Kombinationstherapiestudien hat sich eine Erhaltungsdosis von 30 bis 46 mg/kg KG/Tag, die über einen Zeitraum von zwei Wochen erreicht wurde, bei Kindern als wirksam und gut verträglich erwiesen. Therapeutische Erfolge wurden mit einer mittleren Erhaltungsdosis von etwa 30 mg/kg KG/Tag erzielt.

Empfohlene Maximaldosis
Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 10 mg/kg KG/Tag bis zu einer Maximaldosis von 46 mg/kg KG/Tag gesteigert werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen (siehe Abschnitt 5.2).

Trileptal Filmtabletten werden zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren empfohlen. In kontrollierten klinischen Studien wurden Sicherheit und Wirksamkeit bei ca. 230 Kindern im Alter von einem Monat bis 6 Jahren untersucht. Trileptal Filmtabletten werden nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend belegt sind.

Die zuvor aufgeführten Dosierungsempfehlungen (Erwachsene, ältere Patienten und Kinder) beruhen auf den Erfahrungen aus klinischen Studien für alle Altersgruppen. Gegebenenfalls können jedoch auch niedrigere Anfangsdosen verwendet werden.

Art der Anwendung
Die Tabletten besitzen Bruchkerben und können in zwei Teile geteilt werden, um dem Patienten die Einnahme zu erleichtern, aber nicht, um zwei gleiche Dosen zu erhalten. Für Kinder, die keine Tabletten

schlucken können, oder falls die benötigte Dosierung nicht in Tablettenform verabreicht werden kann, steht Trileptal Suspension zur Verfügung.
Trileptal Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Eslicarbazepin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Über allergische Reaktionen vom Soforttyp (Typ I), einschließlich Rash (flüchtige Hautrötung), Pruritus, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Reaktionen, wurde nach Markteinführung berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme im Bereich des Larynx, der Glottis, der Lippen und der Augenlider wurden sowohl nach Ersteinnahme als auch im weiteren Verlauf der Therapie mit Trileptal Filmtabletten beobachtet. Beim Auftreten dieser Reaktionen unter der Behandlung mit Trileptal Filmtabletten sollte das Medikament sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung eingeleitet werden.

Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin gezeigt haben, sollten darüber informiert werden, dass auch bei Behandlung mit Trileptal Filmtabletten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. schwere Hautreaktionen) mit einer Kreuzreaktionsrate von 25 bis 30 % auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter auch solche, die mehrere Organe betreffen, können auch bei Patienten ohne Überempfindlichkeit auf Carbamazepin in der Vorgeschichte auftreten. Solche Reaktionen können Haut, Leber, Blut und Lymphsystem sowie andere Organe, entweder einzeln oder zusammen im Sinne einer systemischen Reaktion, betreffen (siehe Abschnitt 4.8). Grundsätzlich sollten Trileptal Filmtabletten bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sofort abgesetzt werden.

Dermatologische Reaktionen
Sehr selten wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von Trileptal Filmtabletten über schwere Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme, berichtet. Bei Patienten mit schweren Hautreaktionen kann eine stationäre Behandlung erforderlich sein, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich sein und sehr selten zum Tode führen können. Schwere Hautreaktionen im Zusammenhang mit Trileptal Filmtabletten wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Im Median traten die ersten Symptome nach 19 Tagen auf. In einzelnen Fällen traten nach erneuter Einnahme von Trileptal Filmtabletten erneut schwere Hautreaktionen auf.
Bei Patienten, die unter Therapie mit Trileptal Filmtabletten eine Hautreaktion entwickeln, sollte umgehend eine Untersuchung erfolgen und Trileptal sollte sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Ausschlag ist eindeutig nicht medikamentenbedingt. Falls Trileptal Filmtabletten abgesetzt werden, sollte zur Anfallsprophylaxe evtl. ein anderes Antiepileptikum verabreicht werden. Auf die erneute Gabe von Trileptal Filmtabletten sollte verzichtet werden, falls die Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Allel HLA-A*3101 – Personen europäischer und japanischer Abstammung
Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass das Allel HLA-A*3101 bei Personen mit europäischer Abstammung sowie bei Japanern mit einem erhöhten Risiko von Carbamazepin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Haut assoziiert ist, z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittelexanthem.
Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt starke Variationen zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen. Das Allel HLA-A*3101 hat eine Prävalenz von 2 % bis 5 % bei der europäischen Bevölkerung und von etwa 10 % bei der japanischen Bevölkerung.
Das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko Carbamazepin-induzierter Hautreaktionen (in den meisten Fällen von geringerem Schweregrad) von 5,0 % bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann.

Allel HLA-A*3101 – Andere Bevölkerungsgruppen
Die Frequenz dieses Allels wird bei der Mehrheit der australischen, asiatischen, afrikanischen und nordamerikanischen Bevölkerungsgruppen auf weniger als 5 % geschätzt, mit einigen Ausnahmen im Bereich von 5 bis 12 %. Bei einigen ethnischen Gruppen in Südamerika (Argentinien und Brasilien), Nordamerika (USA – Navajo und Sioux; Sonora/Mexiko – Seri) und Südindien (Tamil Nadu) wird die Frequenz auf über 15 % geschätzt, bei anderen Ureinwohnern in diesen Regionen auf 10 bis 15 %.

Die Allelfrequenzen beziehen sich auf den Prozentsatz der Chromosomen in der jeweiligen Bevölkerung, die ein bestimmtes Allel tragen. Da eine Person jeweils zwei Exemplare eines Chromosoms besitzt, jedoch schon ein einzelnes HLA-A*3101-Allel das SJS-Risiko erhöhen kann, beträgt der Prozentsatz der potenziellen Risikopatienten nahezu das Doppelte der Allelfrequenz.

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandter Wirkstoffe vor.
Ist bei Patienten europäischer oder japanischer Herkunft bekannt, dass sie das Allel HLA-A*3101 tragen, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandter Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen größer ist als das Risiko.

Allel HLA-B*1502 bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen
Es wurde nachgewiesen, dass das Vorhandensein des Allels HLA-B*1502 bei Personen, die von Han-Chinesen oder Thailändern abstammen, stark mit dem Risiko des Auftretens schwerer Hautreaktionen, und zwar des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS)/der toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN), verbunden ist, wenn sie mit Carbamazepin behandelt werden. Die chemische Struktur von Oxcarbazepin ähnelt der von Carbamazepin, so dass die Möglichkeit besteht, dass Patienten, die das Allel HLA-B*1502 tragen, auch bei der Behandlung mit Oxcarbazepin das Risiko eines SJS/TEN aufweisen. Es liegen Daten vor, die bei Oxcarbazepin auf einen solchen Zusammenhang hindeuten. Die Prävalenz von Trägern des HLA-B*1502-Allels beträgt bei den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen und der Thailänder etwa 10 %. Diese Personen sollten vor Beginn der Therapie mit Carbamazepin oder einem chemisch verwandten Wirkstoff auf dieses Allel hin untersucht werden, wann immer dies möglich ist. Werden Patienten mit entsprechender Abstammung positiv auf das Allel HLA-B*1502 getestet, kann die Anwendung von Oxcarbazepin in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen höher ist als das Risiko.
Aufgrund der Prävalenz dieses Allels bei anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) ist in Erwägung zu ziehen, Patienten aus besonders gefährdeten ethnischen Gruppen genetisch auf das Vorhandensein des Allels HLA-B*1502 zu testen.
Bei getesteten Personen mit beispielsweise europäischer, afrikanischer und lateinamerikanischer Herkunft sowie bei Japanern und Koreanern ist die Prävalenz des Allels HLA-B*1502 zu vernachlässigen (< 1 %).

Die Allelfrequenzen beziehen sich auf den Prozentsatz der Chromosomen in der jeweiligen Bevölkerung, die ein bestimmtes Allel tragen. Da eine Person jeweils zwei Exemplare eines Chromosoms besitzt, jedoch schon ein einzelnes HLA-B*1502-Allel das SJS-Risiko erhöhen kann, beträgt der Prozentsatz der potenziellen Risikopatienten nahezu das Doppelte der Allelfrequenz.

Grenzen des genetischen Screenings
Das genetische Screening darf kein Ersatz für entsprechende klinische Vigilanz und adäquates Patientenmanagement sein, da viele asiatische Patienten, die Träger des HLA-B*1502-Allels sind und mit Trileptal behandelt werden, kein SJS/TEN entwickeln, andererseits aber HLA-B*1502-negative Patienten beliebiger ethnischer Herkunft dennoch an SJS/TEN erkranken können. Ähnlich ist die Situation bei HLA-A*3101 bezüglich des Risikos für SJS, TEN, DRESS, AGEP oder makulopapulösen Ausschlag. Inwiefern andere Faktoren, wie Dosis des Antiepileptikums, Compliance, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen sowie das Ausmaß der dermato-

logischen Kontrolle, das Auftreten dieser schwerwiegenden unerwünschten Hautreaktionen und der damit verbundenen Erkrankungen begünstigen, ist noch nicht untersucht.

Informationen für medizinisches Fachpersonal
Für Tests auf das Allel HLA-B*1502 wird die hochauflösende „HLA-B*1502-Genotypisierung“ empfohlen. Der Test ist positiv, wenn ein oder zwei HLA-B*1502-Allele nachgewiesen werden, und negativ, wenn kein HLA-B*1502-Allel nachgewiesen wird. Ebenso wird für Tests auf das Allel HLA-A*3101 die hochauflösende „HLA-A*3101-Genotypisierung“ empfohlen. Der Test ist positiv, wenn ein oder zwei HLA-A*3101-Allele nachgewiesen werden, und negativ, wenn kein HLA-A*3101-Allel nachgewiesen wird.

Risiko für die Exazerbation von Krampfanfällen
In Zusammenhang mit der Anwendung von Trileptal wurde über ein Risiko für die Exazerbation von Krampfanfällen berichtet. Dieses Risiko betrifft besonders Kinder; eine Exazerbation von Krampfanfällen kann jedoch auch bei Erwachsenen auftreten. Wenn es zu einer Exazerbation von Krampfanfällen kommt, ist Trileptal abzusetzen.

Hyponatriämie
Serum-Natrium-Konzentrationen unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Trileptal Filmtabletten behandelten Patienten beobachtet. Sie sind gewöhnlich asymptomatisch und machen keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Erfahrungen aus den klinischen Studien zeigen, dass sich die Serum-Natrium-Konzentrationen normalisieren, wenn die Oxcarbazepin-Dosis verringert, Oxcarbazepin abgesetzt oder der Patient konservativ (z. B. mit Flüssigkeitsrestriktion) behandelt wird. Bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, die mit einer niedrigen Serum-Natrium-Konzentration einhergehen (z. B. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) oder bei Patienten, die gleichzeitig mit die Natrium-Konzentration senkenden Arzneimitteln (z. B. Diuretika, Desmopressin) oder mit nicht steroidalen Antirheumatika (z. B. Indometacin) behandelt werden, sollte die Serum-Natrium-Konzentration vor der Behandlung bestimmt werden. Danach sollte die Serum-Natrium-Konzentration zunächst nach etwa zwei Wochen und dann während der ersten drei Monate der Behandlung in monatlichen Abständen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit bestimmt werden. Die zuvor genannten Risikofaktoren treten besonders bei älteren Patienten auf. Bei Patienten, die mit Trileptal Filmtabletten behandelt werden und bei denen eine Behandlung mit die Natrium-Konzentration senkenden Arzneimitteln begonnen wird, sollte dem gleichen Schema für die Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration gefolgt werden. Grundsätzlich sollte eine Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration in Betracht gezogen werden, wenn während der Behandlung mit Trileptal Filmtabletten klinische Zeichen einer Hyponatriämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Ansonsten kann die Serum-Natrium-Konzentration im Rahmen der routinemäßigen Laborkontrollen bestimmt werden.

Bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz sollte eine regelmäßige Gewichtskontrolle durchgeführt werden, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Im Falle einer Flüssigkeitsretention oder einer Verschlechterung der Herzfunktion sollte die Serum-Natrium-Konzentration bestimmt werden. Wenn eine Hyponatriämie festgestellt wird, ist eine Flüssigkeitsrestriktion eine wichtige Behandlungsmaßnahme. Da Oxcarbazepin in sehr seltenen Fällen zu Störungen der Reizleitung am Herzen führen kann, sollten Patienten mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen (z. B. AV-Block, Arrhythmien) sorgfältig überwacht werden.

Hypothyreose
Hypothyreose ist eine Nebenwirkung von Oxcarbazepin (die Häufigkeit ist „gelegentlich“, siehe Abschnitt 4.8). Angesichts der Bedeutung der Schilddrüsenhormone für die kindliche Entwicklung nach der Geburt wird für die pädiatrische Altersgruppe eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion während der Behandlung mit Trileptal empfohlen.

Leberfunktionsstörungen
Es wurde über sehr seltene Fälle von Hepatitis berichtet, die in den meisten Fällen einen günstigen Verlauf hatten. Wenn ein Verdacht auf eine Leberschädigung besteht, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von Trileptal Filmtabletten in Betracht gezogen werden. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist während der Behandlung mit Trileptal Vorsicht geboten, insbesondere bei Festlegung der Anfangsdosis und bei Dosiserhöhungen. Eine Überwachung der MHD-Plasmaspiegel kann erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hämatologische Störungen
In seltenen Fällen wurde in Spontanmeldungen nach der Markteinführung über Agranulozytose, aplastische Anämie und Panzytopenie bei mit Trileptal Filmtabletten behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Absetzen von Trileptal Filmtabletten sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Anzeichen einer deutlichen Knochenmarkdepression auftreten.

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, placebokontrollierter 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 Trileptal Filmtabletten 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.

Hormonale Kontrazeptiva
Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Trileptal Filmtabletten und hormonalen Kontrazeptiva diese Art der Empfängnisverhütung unwirksam werden kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei Behandlung mit Trileptal Filmtabletten werden daher zusätzliche, nicht hormonale Verhütungsmethoden empfohlen.

Alkohol
Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Trileptal Filmtabletten Alkohol eingenommen wird, da sich die sedativen Wirkungen möglicherweise verstärken können.

Absetzen von Trileptal Filmtabletten
Wie alle Antiepileptika sollten auch Trileptal Filmtabletten nur langsam abgesetzt werden, um das Risiko eines Wiederauftretens oder einer Zunahme von Anfällen zu minimieren.

Überwachung der Plasmaspiegel
Obwohl die Korrelationen zwischen Dosierung und Plasmaspiegel von Oxcarbazepin sowie zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit oder Verträglichkeit eher schwach sind, kann die Überwachung der Plasmaspiegel zur Verifizierung der Patienten-Compliance oder bei zu erwartender Veränderung der MHD-Clearance u. a. in folgenden Situationen nützlich sein:

- Veränderung der Nierenfunktion (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“, Abschnitt 4.2).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.6 und 5).
- gleichzeitige Anwendung von leberenzyminduzierenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzyminduktion
Oxcarbazepin und dessen pharmakologisch aktiver Metabolit (Monohydroxyderivat, MHD) induzieren *in vitro* und *in vivo* schwach die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 des Cytochrom-P450-Komplexes. Diese Enzyme sind für die Metabolisierung einer sehr großen Zahl von Arzneimitteln wie Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), orale Kontrazeptiva (siehe unten) und einige andere Antiepileptika (z. B. Carbamazepin) verantwortlich und können daher zu einer Senkung des Plasmaspiegels dieser Arzneimittel führen (die Tabelle auf Seite 4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse bezüglich weiterer Antiepileptika).

In vitro induzieren Oxcarbazepin und MHD die UDP-Glukuronyltransferase schwach (Effekte auf spezifische Enzyme in dieser

Familie sind nicht bekannt). Daher können Oxcarbazepin und MHD *in vivo* einen schwachen induzierenden Effekt auf die Metabolisierung von Medikamenten haben, die hauptsächlich durch Konjugation über die UDP-Glukuronyltransferase eliminiert werden. Bei Beginn der Therapie mit Trileptal Filmtabletten oder bei der Änderung der Dosierung kann es zwei bis drei Wochen dauern, ehe der volle enzyminduzierende Effekt erreicht ist.

Falls die Therapie mit Trileptal Filmtabletten abgebrochen wird, kann eine Dosisreduktion gleichzeitig verabreichter Arzneimittel notwendig sein. Die Entscheidung hierüber sollte vom klinischen Monitoring und/oder dem Plasmaspiegel abhängig gemacht werden.
Der enzyminduzierende Effekt von Oxcarbazepin bildet sich innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Absetzen zurück.

Hormonale Kontrazeptiva
Es wurde gezeigt, dass Trileptal Filmtabletten die Serum-Konzentration von Ethinylestradiol und Levonorgestrel, den beiden Komponenten eines hormonalen Kontrazeptivums, beeinflussen. Die mittleren AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel wurden um 48 bis 52 % bzw. 32 bis 52 % erniedrigt. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Trileptal Filmtabletten und hormonalen Kontrazeptiva diese unwirksam machen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte deshalb eine andere zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden.

Enzymhemmung
Oxcarbazepin und MHD inhibieren CYP2C19. Deshalb kann es bei hoher Dosierung von Trileptal Filmtabletten und der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Phenytoin), zu Wechselwirkungen kommen. Die Phenytoin-Plasma-Konzentration war um bis zu 40 % erhöht, wenn Trileptal Filmtabletten in Dosen über 1 200 mg/Tag gegeben wurden (siehe die Zusammenfassung der Ergebnisse mit anderen Antiepileptika in der Tabelle oben). Daher kann eine Verminderung der parallel verabreichten Phenytoin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika und enzyminduzierenden Arzneimitteln
Mögliche Wechselwirkungen zwischen Trileptal Filmtabletten und anderen Antiepileptika wurden in klinischen Studien untersucht. Die Auswirkungen auf die mittleren Werte von AUC und C_{min} sind in der Tabelle oben zusammengefasst.

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Enzymkomplexes und/oder UGT wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital senken bei Erwachsenen die Plasma/Serum-Konzentration von MHD (29 bis 49 %). Wenn eines dieser drei enzyminduzierenden Antikonvulsiva verabreicht wurde, erhöhte sich bei Kindern zwischen 4 und 12 Jahren im Vergleich zur Monotherapie die MHD-Clearance um 35 %. Die Kombinationstherapie mit Trileptal Filmtabletten und Lamotrigin ist mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko verbunden (Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen). Falls neben Trileptal Filmtabletten gleichzeitig ein oder mehrere andere antiepileptische Medikamente verabreicht werden, empfiehlt sich gegebenenfalls eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder Überwachung der Plasmaspiegel. Dies gilt besonders für Kinder, die gleichzeitig mit Lamotrigin behandelt werden.

Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen anderen Antiepileptika und Trileptal Filmtabletten

Antiepileptikum	**Einfluss von Trileptal Filmtabletten auf das Antiepileptikum**	**Einfluss des Antiepileptikums auf MHD**
Gleichzeitige Gabe von:	Konzentration:	Konzentration:
Carbamazepin	0 bis 22 % Abnahme (30 % Zunahme von Carbamazepinepoxid)	40 % Abnahme
Clobazam	nicht untersucht	kein Einfluss
Felbamat	nicht untersucht	kein Einfluss
Lamotrigin	kein Einfluss	kein Einfluss
Phenobarbital	14 bis 15 % Zunahme	30 bis 31 % Abnahme
Phenytoin	0 bis 40 % Zunahme	29 bis 35 % Abnahme
Valproinsäure	kein Einfluss	0 bis 18 % Abnahme

Bei Oxcarbazepin wurde keine Autoinduktion beobachtet.

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

Eine Wechselwirkung von Oxcarbazepin mit MAO-Inhibitoren ist aufgrund einer ähnlichen Struktur von Oxcarbazepin und den trizyklischen Antidepressiva theoretisch möglich.

Mit trizyklischen Antidepressiva behandelte Patienten waren in die klinischen Studien eingeschlossen; es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Oxcarbazepin kann zu erhöhter Neurotoxizität führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und kontrazeptive Maßnahmen
Trileptal kann orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG) enthalten, unwirksam machen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Trileptal sehr zuverlässige Verhütungsmethoden (vorzugsweise nicht-hormonelle, z. B. „Spirale“) anzuwenden.

Schwangerschaft
Generelle Risiken bei Epilepsie und der Einnahme von Antiepileptika
Innerhalb der Behandlungsgruppe von Frauen mit Epilepsie wurde unter Polytherapie, insbesondere bei einer Polytherapie mit Valproat, eine höhere Missbildungsrate beobachtet.

Eine wirksame Antiepileptika-Therapie darf nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Krankheit sowohl für die Mutter als auch den Fötus schädlich ist.

Risiken aufgrund von Oxcarbazepin
Es liegen weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen vor (300 bis 1 000 Schwangerschaftsausgänge). Die Daten zu Oxcarbazepin im Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen sind jedoch begrenzt. Es zeigt sich kein Anstieg bei der Gesamt-Fehlbildungsrate mit Trileptal im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung (2 bis 3 %). Dennoch kann mit diesem Datenbestand ein mäßig erhöhtes teratogenes Risiko nicht völlig ausgeschlossen werden. Studienergebnisse zum Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft Oxcarbazepin ausgesetzt waren, sind widersprüchlich und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.
Daten aus einer bevölkerungsbasierten Register Beobachtungsstudie in den nordischen Ländern deuten auf ein erhöhtes Risiko für Kinder hin, zu klein bezogen auf ihr Gestationsalter geboren zu werden (SGA, Small for Gestational Age; definiert als Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil nach Berichtigung gemäß des Gestationsalters und stratifiziert nach Geschlecht), nach pränataler Exposition gegenüber Oxcarbazepin. Das Risiko für SGA bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die Oxcarbazepin erhielten, lag bei 15,2 %, verglichen mit 10,9 % bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die keine Antiepileptika erhielten.

Unter Berücksichtigung dieser Daten ergibt sich:

- Bei Eintritt einer Schwangerschaft während der Therapie mit Trileptal Filmtabletten oder wenn eine Schwangerschaft geplant ist, muss die Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig überdacht werden. Es sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis und, wann immer möglich, als Monotherapie gegeben werden, zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten.
- Während der Schwangerschaft darf eine wirksame Oxcarbazepin-Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Epilepsie sowohl die Mutter als auch den Fötus schädigt.

Überwachung und Prävention
Einige Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel, einem möglichen Faktor für fetale Missbildungen, beitragen. Die ergän-

zende Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft wird daher empfohlen. Da die Wirksamkeit dieser Maßnahme nicht bewiesen ist, sollte die Möglichkeit einer speziellen Pränataldiagnostik auch für Frauen angeboten werden, die ergänzend Folsäure einnehmen.
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 Trileptal Filmtabletten 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.

Neugeborene
Bei Neugeborenen wurde über Blutgerinnungsstörungen unter leberenzyminduzierenden Antiepileptika berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte der werdenden Mutter in den letzten Wochen der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen Vitamin K_1 gegeben werden.

Stillzeit
Beim Menschen treten Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) in die Muttermilch über. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die MHD-Plasmakonzentrationen gestillter Säuglinge 0,2 bis 0,8 µg/ml betragen, was bis zu 5 % der mütterlichen MHD-Plasmakonzentration entspricht. Obwohl die Exposition gering zu sein scheint, kann ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte bei der Entscheidung, ob während der Anwendung von Trileptal gestillt werden soll, sowohl der Nutzen des Stillens als auch das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen für den Säugling berücksichtigt werden. Wenn gestillt wird, sollte der Säugling auf unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit und geringe Gewichtszunahme überwacht werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Fertilität in Bezug auf den Menschen vor.
Bei Ratten zeigte sich keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Oxcarbazepin. Wirkungen auf Reproduktionsparameter wurden bei weiblichen Ratten bei MHD-Dosen beobachtet, die mit denen beim Menschen vergleichbar sind (siehe Abschnitt 5.3).

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

Trileptal hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Behandlung mit Trileptal Filmtabletten wurde über Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie, Doppeltsehen, Verschwommensehen, Sehstörungen, Hyponatriämie und Bewusstseinstrübung berichtet (vollständige Liste der Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8), insbesondere zu Behandlungsbeginn oder im Zusammenhang mit Dosisanpassungen (häufiger während Dosissteigerungen). Daher sollte das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Doppeltsehen, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit, die bei über 10 % der Patienten auftreten.

Das Sicherheitsprofil basiert auf der Erfassung unerwünschter Ereignisse in klinischen Studien. Zusätzlich wurden aussagekräftige Fallberichte aus dem klinischen Monitoring sowie Spontanmeldungen nach Markteinführung berücksichtigt.

Nebenwirkungen (Tabelle 1 auf Seite 6) werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge nach der Häufigkeit geordnet. In jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Ereignisse nach absteigendem Schweregrad aufgeführt. Weiterhin werden die Häufigkeitsangaben für jede Nebenwirkung nach der folgenden Definition (CIOMS III) angegeben: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Kinder und Jugendliche
Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil bei Kindern ähnlich wie das in der Erwachsenenpopulation beobachtete (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzelfälle von Überdosierung sind berichtet worden. Die maximale eingenommene Dosis betrug etwa 48 000 mg.

Symptome
Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzstörungen: Hyponatriämie
Augenerkrankungen: Doppeltsehen, Miosis, Verschwommensehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Erschöpfung
Untersuchungen: Atemdepression, Verlängerung des QTc-Intervalls
Erkrankungen des Nervensystems: Benommenheit und Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie und Nystagmus, Tremor, Koordinationsstörungen (abnorme Koordination), Konvulsion, Kopfschmerzen, Koma, Verlust des Bewusstseins, Dyskinesie
Psychiatrische Erkrankungen: Aggression, Agitiertheit, Verwirrtheit
Gefäßerkrankungen: Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Dyspnoe

Behandlung
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Nach Bedarf sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung durchgeführt werden. Eine Entfernung des Arzneimittels durch Magenspülung und/oder Inaktivierung durch Gabe von Aktivkohle sollte in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika
ATC-Code: N03AF02

Wirkmechanismus
Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten MHD (siehe Abschnitt 5.2). Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und MHD hauptsächlich auf der Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht, was zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, einer Hemmung repetitiver neuronaler Entladung und einer Verminderung der Ausbreitung von synaptischen Impulsen führt. Zusätzlich kann auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und eine Modulation der spannungsaktivierten Kalziumkanäle zu der antikonvulsiven Wirkung beitragen. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen mit Neurotransmitter- oder Modulatorbindungsstellen im Gehirn beobachtet.

Pharmakodynamische Wirkungen
Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) sind im Tierexperiment stark wirksame Antikonvulsiva. Sie schützten Nager vor generalisierten tonisch-klonischen und in geringerem Maß auch vor klonischen Krämpfen und beseitigten oder verminderten die Häufigkeit von chronisch wiederkehrenden fokalen Anfällen bei Rhesusaffen mit Aluminiumimplantaten. Es wurde keine Toleranzentwicklung (d. h. Abschwächung der antikonvulsiven Wirkung) bei tonisch-klonischen Krämpfen an Mäusen und Ratten beobachtet, die 5 Tage bzw. 4 Wochen lang täglich mit Oxcarbazepin oder MHD behandelt wurden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In Indien wurde eine prospektive, offene, multizentrische, nicht vergleichende, 24-wöchige Beobachtungsstudie nach der Markteinführung durchgeführt. Von einer Studienpopulation von 816 Patienten wurden 256 pädiatrische Patienten (1 Monat bis 19 Jahre) mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (entweder sekundär oder primär) mit Oxcarbazepin-Monotherapie behandelt. Die anfängliche Oxcarbazepin-Dosis für alle Patienten > 6 Jahre betrug 8 bis 10 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 2 Dosen. Für die 27 Probanden im Alter von 1 Monat bis

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich: Selten: Sehr selten:	Leukopenie Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten: Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktionen Überempfindlichkeitsreaktionen[#]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig: Gelegentlich:	Gewichtszunahme Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig: Selten:	Hyponatriämie[†] Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit folgenden Anzeichen und Symptomen: Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum(Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrungszustände oder andere neurologische Anzeichen und Symptome
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Unruhe (z. B. Nervosität), Affektlabilität, Verwirrungszustände, Depression, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig: Häufig:	Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen (Amnesie), Sprechstörungen (einschließlich Dysarthrie); häufiger während Steigerungen der Trileptal-Dosis
Augenerkrankungen	
Sehr häufig: Häufig:	Doppeltsehen Verschwommensehen, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel
Herzerkrankungen	
Sehr selten:	Atrioventrikulärer Block, Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	Erbrechen, Übelkeit Diarrhö, Bauchschmerzen, Verstopfung Pankreatitis und/oder Anstieg der Lipase und/oder der Amylase
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten:	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig: Gelegentlich: Selten: Sehr selten:	Ausschlag, Alopezie, Akne Urtikaria Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Angioödem, Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten: Sehr selten:	Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Trileptal über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Trileptal den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt. Systemischer Lupus erythematodes
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig: Häufig:	Müdigkeit Schwächegefühl
Untersuchungen	
Gelegentlich: Selten:	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatase Abfall von T4 (mit unklarer klinischer Signifikanz)

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich:	Sturz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich solcher, die mehrere Organe betreffen), charakterisiert durch Symptome wie Hautausschlag, Fieber. Folgende andere Organe oder Systeme können auch betroffen sein: Blut und Lymphsystem (z. B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Lymphknotenschwellung, Milzschwellung), Leber (z. B. Hepatitis, Leberfunktionswerte außerhalb der Norm), Muskeln und Gelenke (z. B. Gelenkschwellung, Myalgie, Gelenkschmerzen), Nervensystem (z. B. hepatische Enzephalopathie), Nieren (z. B. Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Proteinurie), Lunge (z. B. Lungenödem, Asthma, Bronchospasmus, interstitielle Lungenerkrankung, Dyspnoe), Angioödem.

† Serum-Natrium-Konzentrationen unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Trileptal behandelten Patienten mit häufiger Frequenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In den meisten Fällen verläuft die Hyponatriämie asymptomatisch und erfordert keine Anpassung der Therapie.

Sehr selten ist die Hyponatriämie mit Anzeichen und Symptomen wie Anfällen, Enzephalopathie, Bewusstseinstrübung, Verwirrtheit (siehe auch weitere Nebenwirkungen unter Erkrankungen des Nervensystems), Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), Hypothyreose, Erbrechen und Übelkeit verbunden. Niedrige Serum-Natrium-Spiegel traten in der Regel innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung mit Trileptal auf, wobei es auch Patienten gab, die über ein Jahr nach Behandlungsbeginn zum ersten Mal einen Serum-Natrium-Spiegel von < 125 mmol/l entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

6 Jahren betrug der Dosisbereich für die Anfangsdosis 4,62 bis 27,27 mg/kg/Tag und 4,29 bis 30,00 mg/kg/Tag für die Erhaltungsdosis. Der primäre Endpunkt war die Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24. In der Altersgruppe 1 Monat bis 6 Jahre (n = 27) änderte sich die Anzahl der Anfälle von 1 [Bereich] [1 – 12] auf 0 [0 – 2], in der Altersgruppe 7 Jahre bis 12 Jahre (n = 77) die Häufigkeit von 1 [1 – 22] auf 0 [0 – 1] und in der Altersgruppe 13 bis 19 Jahre (n = 152) die Häufigkeit von 1 [1 – 32] auf 0 [0 – 3]. Es wurden keine spezifischen Sicherheitsbedenken bei den pädiatrischen Patienten festgestellt. Die Daten zum Nutzen/Risiko der Studie für Kinder unter 6 Jahren sind nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Studien wird die Verwendung von Oxcarbazepin bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Zwei randomisierte, Rater-verblindete, dosiskontrollierte Wirksamkeitsstudien (Studie 2339 und Studie 2340) wurden mit pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 17 Jahren durchgeführt (n = 31 Patienten im Alter von 6 bis < 17 Jahren; n = 189 Patienten im Alter von < 6 Jahren). Darüber hinaus wurde eine Reihe von Open-Label Studien durchgeführt, in die Kinder eingeschlossen wurden. Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil von Oxcarbazepin bei jüngeren Kindern (< 6 Jahre alt) ähnlich wie das bei älteren Kindern (≥ 6 Jahre alt). In einigen Studien mit jüngeren Kindern (< 4 Jahre alt) und älteren Kindern (≥ 4 Jahre alt) wurde jedoch ein ≥ 5-facher Unterschied im Anteil der Patienten mit Krämpfen (7,9 % vs. 1,0 %) und Status epilepticus (5 % vs. 1 %) beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Trileptal als Tabletten wird Oxcarbazepin vollständig resorbiert und weitgehend zu seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten (MHD) metabolisiert.

Bei nüchternen männlichen Probanden betrug nach einer Einzeldosis von 600 mg Oxcarbazepin als Tabletten die mittlere C_{max} von MHD 34 µmol/l mit einem Median für t_{max} von 4,5 Stunden.

Nach einer Einzeldosis von 600 mg Oxcarbazepin als Suspension zum Einnehmen betrug bei nüchternen männlichen Probanden die mittlere C_{max} von MHD 24,9 µmol/l mit einem Median für t_{max} von 6 Stunden.

In einer Studie zur Massenbilanz waren beim Menschen nur 2 % der Gesamtradioaktivität im Plasma unverändertes Oxcarbazepin, ca. 70 % war MHD, der Rest konnte sekundären Metaboliten zugeschrieben werden, die rasch eliminiert wurden.

Die Nahrung hat keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Oxcarbazepin, daher können Trileptal Filmtabletten zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von MHD beträgt 49 Liter.

MHD wird zu ca. 40 % an Serum-Proteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Eiweißbindung war im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Oxcarbazepin und MHD werden nicht an α_1-Acid-Glykoprotein gebunden.

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) passieren die Plazenta. In einem Fall wurde beim Neugeborenen und der Mutter eine ähnliche Plasma-Konzentration von MHD gefunden.

Biotransformation

Oxcarbazepin wird in der Leber rasch durch Enzyme des Zytosols zu MHD reduziert, welches in erster Linie für die pharmakologische Wirkung von Trileptal Filmtabletten verantwortlich ist. MHD wird durch Konjugation mit Glukuronsäure weiter metabolisiert. Geringe Anteile (4 % der Dosis) werden zu dem pharmakologisch inaktiven Metaboliten DHD (10,11-Dihydroxyderivat) oxidiert.

Elimination

Oxcarbazepin wird aus dem Körper hauptsächlich in Form von Metaboliten eliminiert, die vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden. Über 95 % der Dosis erscheinen im Urin, wovon weniger als 1 % unverändertes Oxcarbazepin ist. Die Ausscheidung mit den Fäzes beträgt weniger als 4 % der verabreichten Dosis. Circa 80 % der Dosis werden entweder als Glukuronide von MHD (49 %) oder als unverändertes MHD (27 %) mit dem Urin ausgeschieden, während das inaktive DHD ca. 3 % und Konjugate von Oxcarbazepin ca. 13 % der Dosis ausmachen.

Oxcarbazepin wird aus dem Plasma rasch mit einer scheinbaren Halbwertszeit zwischen 1,3 und 2,3 Stunden eliminiert. Im Gegensatz dazu beträgt die scheinbare Halbwertszeit von MHD durchschnittlich 9,3 ± 1,8 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Plasma-Konzentration von MHD erreicht bei Patienten nach zweimal täglicher Gabe von Trileptal Filmtabletten innerhalb von 2 bis 3 Tagen den Steady State. Die Pharmakokinetik von MHD im Steady State ist linear und zeigt im Dosisbereich von 300 bis 2 400 mg Oxcarbazepin/Tag Dosisproportionalität.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Oxcarbazepin und MHD wurden an gesunden Probanden und an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nach Einmalgabe von 900 mg Oxcarbazepin untersucht. Eine geringe bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin und MHD nicht. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden Trileptal Filmtabletten nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es existiert eine lineare Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance und der renalen Clearance von MHD. Nach Einmalgabe von 300 mg Oxcarbazepin verlängert sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) die Eliminationshalbwertszeit von MHD um 60 bis 90 % (16 bis 19 Stunden) im Vergleich zu Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion (10 Stunden) und es kommt zu einer

Verdoppelung der AUC bei diesen Patienten.

Kinder
In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Trileptal bei Kindern mit einer Dosis von 10 bis 60 mg/kg Körpergewicht/Tag untersucht. Die gewichtsbezogene MHD-Clearance vermindert sich, je mehr sich Alter und Gewicht dem Erwachsener annähern. Bei Kindern im Alter zwischen 4 und 12 Jahren ist die durchschnittliche gewichtsbezogene MHD-Clearance um ungefähr 40 % höher als bei Erwachsenen. Es ist daher zu erwarten, dass die MHD-Exposition bei diesen Kindern zwei Drittel des Wertes eines Erwachsenen mit vergleichbarer gewichtsbezogener Dosierung beträgt. Es ist davon auszugehen, dass mit zunehmendem Körpergewicht bei Patienten ab 13 Jahren die gewichtsbezogene MHD-Clearance die Werte Erwachsener erreicht.

Schwangerschaft
Daten bei einer begrenzten Anzahl von Frauen weisen darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen von MHD während der Schwangerschaft allmählich abnehmen können (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patienten
Nach Einmalgabe (300 mg Oxcarbazepin) und Mehrfachgabe (600 mg/Tag) von Trileptal waren bei älteren Probanden (Alter 60 bis 82 Jahre) die maximalen Plasma-Konzentrationen und die AUC von MHD um 30 bis 60 % höher als bei jüngeren Probanden (Alter 18 bis 32 Jahre). Ein Vergleich der Kreatinin-Clearance bei jungen und älteren Probanden zeigt, dass der Unterschied auf einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance beruht. Spezielle Dosierungsempfehlungen sind nicht notwendig, da die therapeutische Dosis individuell bestimmt wird.

Geschlecht
Geschlechtsabhängige pharmakokinetische Unterschiede wurden weder bei Kindern noch bei Erwachsenen oder älteren Patienten beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinischen Daten aus den Studien mit Oxcarbazepin und dem pharmakologisch aktiven Metaboliten, dem Monohydroxyderivat (MHD), zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für die Anwendung am Menschen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden bei Ratten Hinweise auf Nierentoxizität gefunden, nicht jedoch bei Hunden und Mäusen.

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

Mutagenität
Oxcarbazepin erhöhte *in vitro* in einem Ames-Test ohne metabolische Aktivierung die Mutationsfrequenz bei einem von fünf Bakterienstämmen. Oxcarbazepin und MHD führten *in vitro* im Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters ohne metabolische Aktivierung zu einem Anstieg der Chromosomenaberrationen und/oder Polyploidie. MHD war im Ames-Test negativ, und weder Oxcarbazepin noch MHD zeigten *in vitro* in V79-Zellen des Chinesischen Hamsters mutagene oder klastogene Wirkungen. *In vivo* (Knochenmarktest an der Ratte) zeigten weder Oxcarbazepin noch MHD klastogene oder aneugene Wirkungen (Mikronukleusbildung).

Reproduktionstoxizität
Bei Ratten wurde die Fertilität von beiden Geschlechtern durch Oxcarbazepin in oralen Dosen bis zu 150 mg/kg/Tag, bei denen es keinen Sicherheitsfaktor gibt, nicht beeinträchtigt. Eine Unterbrechung des Sexualzyklus sowie eine Abnahme der Corpora lutea, der Implantationen und der lebenden Embryonen wurde bei den Weibchen nach Anwendung von MHD-Dosen, die mit denen beim Menschen vergleichbar sind, beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).
In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität bei Nagern und Kaninchen zeigten sich bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, Befunde wie eine Zunahme der embryofetalen Mortalität und/oder eine gewisse Verzögerung des prä- und/oder postnatalen Wachstums. In einer der acht Studien zur embryofetalen Toxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder mit MHD durchgeführt wurden, trat bei Ratten in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, auch eine Zunahme von fetalen Missbildungen auf (siehe Abschnitt 4.6).

Kanzerogenität
In Studien zur Kanzerogenität wurden bei Ratten und Mäusen Tumoren der Leber, Hodentumoren und Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (bei Ratten) induziert. Die Lebertumoren waren höchstwahrscheinlich eine Folge der Induktion von mikrosomalen Enzymen der Leber; diese Induktion ist bei mit Trileptal behandelten Patienten jedoch nur schwach ausgeprägt oder fehlt, obwohl sie nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Die Hodentumoren können durch die erhöhte Konzentration an luteinisierendem Hormon induziert worden sein. Da eine derartige Zunahme beim Menschen fehlt, werden diese Tumoren als klinisch nicht relevant beurteilt. In der Studie zur Kanzerogenität von MHD an Ratten wurde eine dosisabhängige Zunahme des Auftretens von Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (Zervix und Vagina) beobachtet. Diese Effekte traten bei einer Exposition auf, die derjenigen in der klinischen Anwendung vergleichbar ist. Der Mechanismus für die Entwicklung dieser Tumoren konnte nicht völlig geklärt werden, könnte jedoch in Zusammenhang mit nur bei Ratten vorkommenden erhöhten Estradiolspiegeln stehen. Die klinische Relevanz dieser Tumoren ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Hochdisperses Siliziumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)

Bei der 300 mg-Tablette zusätzlich:
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172, gelb)

Bei der 600 mg-Tablette zusätzlich:
Macrogol 4000
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Eisen(II, III)-oxid (E 172, schwarz)

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

Blister aus PVC/PE/PVDC und Aluminiumfolie zu je 10 Filmtabletten.
Originalpackungen mit 50, 100 und 200 (4 Packungen à50) Filmtabletten.
Klinikpackungen mit 200 (4 Packungen à 50) und 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Stärken und Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Trileptal 300 mg Filmtabletten: 47357.01.00
Trileptal 600 mg Filmtabletten: 47357.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt