1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Timox extent 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Timox extent 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Timox extent 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Timox extent 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
1 Tablette enthält 150 mg Oxcarbazepin

Timox extent 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
1 Tablette enthält 300 mg Oxcarbazepin

Timox extent 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
1 Tablette enthält 600 mg Oxcarbazepin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Timox extent 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
Viertelbare, runde, gelbliche Tabletten mit rötlichen Färbungen und Kreuzkerbe. Die Tabletten können in gleiche Hälften (je 75 mg Oxcarbazepin) oder gleiche Viertel (je 37,5 mg Oxcarbazepin) geteilt werden.

Timox extent 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
Viertelbare, runde, gelbliche Tabletten mit rötlichen Färbungen und Kreuzkerbe. Die Tabletten können in gleiche Hälften (je 150 mg Oxcarbazepin) oder gleiche Viertel (je 75 mg Oxcarbazepin) geteilt werden.

Timox extent 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
Teilbare, ovale, gelbliche Tabletten mit rötlichen Färbungen und Bruchkerbe. Die Tabletten können in gleiche Hälften (je 300 mg Oxcarbazepin) geteilt werden.

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

Timox extent 150 mg und 300 mg Tabletten besitzen Kreuzkerben und können in gleiche Viertel geteilt werden. Timox extent 600 mg Tabletten besitzen eine Bruchkerbe und können in gleiche Hälften geteilt werden.

Dosierung
Die Mono- und Kombinationstherapie mit Timox extent kann bereits mit einer klinisch wirksamen Dosis begonnen werden, die auf zwei Einzeldosen pro Tag verteilt wird. Die Einnahme sollte zu den Mahlzeiten erfolgen. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie gesteigert werden. Wenn andere Antiepileptika durch Timox extent ersetzt werden sollen, ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums/der abzusetzenden Antiepileptika bei Beginn der Behandlung mit Timox extent 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 Timox extent langsamer erhöht werden (siehe 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 Timox extent-Dosis (auf Grundlage der 2-4 Stunden nach der Gabe gemessenen Plasmaspiegel) so angepasst werden, dass ein maximaler MHD-Plasmaspiegel von < 35 mg/l eingehalten wird.

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

Patienten, die bereits mit Oxcarbazepin-haltigen Arzneimitteln behandelt werden:

Timox extent weist im Vergleich zu anderen Oxcarbazepin-haltigen Arzneimitteln eine verzögerte Freisetzung mit einer langsameren Wirkstoffanflutung auf.

Eine Umstellung kann 1:1 erfolgen, d. h. in gleicher Dosis und mit gleichen Einnahmeabständen. Dabei sollte Timox extent zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosishöhe und -abstände werden dann individuell nach klinischem Bild durch den Arzt an-

gepasst. In Abhängigkeit vom Ansprechen und zur Aufrechterhaltung vergleichbarer Plasmaspiegel kann die Tagesdosis von Timox extent etwa 10 % höher als bei normal freisetzenden Oxcarbazepinprodukten liegen. Bei Umstellung von anderen Oxcarbazepin-haltigen Arzneimitteln auf Timox extent sind die Serumspiegel des aktiven Metaboliten MHD (Monohydroxyderivat) zu kontrollieren. Die Tagesdosis wird üblicherweise auf 2 Einnahmen verteilt.

Für Patienten mit Schluckbeschwerden können Timox extent Tabletten ohne vorheriges Mörsern in Wasser dispergiert und nach Umrühren getrunken werden. Alternativ steht für diese Fälle oder bei Patienten, denen die benötigte Dosierung nicht in Tablettenform verabreicht werden kann, Oxcarbazepin in Form einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung.

Erwachsene

Monotherapie

Empfohlene Anfangsdosis

Die Behandlung mit Timox extent kann mit einer Tagesdosis von 600 mg (8–10 mg Oxcarbazepin/kg Körpergewicht (KG)/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis

Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von einer Woche in Schritten von maximal 600 mg bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg und 2400 mg Oxcarbazepin/Tag.

Kontrollierte Monotherapiestudien an bisher nicht mit Antiepileptika behandelten Patienten haben die Wirksamkeit einer Tagesdosis von 1200 mg gezeigt; bei therapierefraktären Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Monotherapie mit Oxcarbazepin umgestellt wurden, erwies sich eine Tagesdosis von 2400 mg als wirksam.

Empfohlene Maximaldosis

Unter kontrollierten stationären Bedingungen konnte die Tagesdosis innerhalb von 48 Stunden auf 2400 mg Oxcarbazepin gesteigert werden.

Kombinationstherapie

Empfohlene Anfangsdosis

Die Behandlung mit Timox extent kann mit einer Tagesdosis von 600 mg (8–10 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis

Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg und 2400 mg Oxcarbazepin/Tag.

Empfohlene Maximaldosis

Tagesdosen von 600 bis 2400 mg Oxcarbazepin/Tag erwiesen sich in einer kontrollierten Studie in der Kombinationstherapie als wirksam, wobei die meisten Patienten, hauptsächlich wegen zentralnervöser Nebenwirkungen, eine Tagesdosis von 2400 mg nicht ohne eine Dosisverringerung der anderen gleichzeitig gegebenen Antiepileptika tolerierten.

Tagesdosen über 2400 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 < 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 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 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 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 Timox extent mit einer Dosis von 8-10 mg/kg KG/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis

In Kombinationstherapiestudien hat sich eine Erhaltungsdosis von 30-46 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).

Timox extent wird 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. Timox extent wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend belegt sind.

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 Oxcarbazepin beobachtet. Beim Auftreten dieser Reaktionen unter der Behandlung mit Timox extent sollte das Medikament sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung eingeleitet werden.

Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin oder andere Antiepileptika gezeigt haben, sollten darüber informiert werden, dass auch bei Behandlung mit Timox extent Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. schwere Hautreaktionen) auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Die Kreuzreaktionsrate beträgt bei Kombination mit Carbamazepin 25–30 %.

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. Grundsätzlich sollte Timox extent bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe 4.8) sofort abgesetzt werden.

Dermatologische Reaktionen
Sehr selten wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von Oxcarbazepin über schwere dermatologische Reaktionen, darunter Stevens-Johnson Syndrom, Epidermolysis acuta toxica (Lyell Syndrom) und Erythema multiforme berichtet. Patienten mit schweren Hautreaktionen sollten gegebenenfalls stationär behandelt werden, da dieser Zustand lebensbedrohlich sein kann und sehr selten zum Tode führen kann. Diese schweren Hautreaktionen wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Im Median traten die ersten Symptome nach ca. 19 Tagen auf. In einzelnen Fällen traten nach erneuter Einnahme von Oxcarbazepin erneut schwere dermatologische Reaktionen auf. Bei Patienten, die nach der Einnahme von Timox extent eine Hautreaktion entwickeln, muss Timox extent sofort abgesetzt werden und darf erst wieder verabreicht werden, nachdem ein Zusammenhang mit Timox extent ausgeschlossen wurde. Falls Timox extent abgesetzt wird, sollte zur Anfallsprophylaxe evtl. ein anderes Antiepileptikum verabreicht werden. Auf die erneute Gabe von Timox extent sollte verzichtet werden, falls die Therapie aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen wurde (siehe 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 Bevölkerungsgruppe, 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 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 Timox extent 150 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 Bevölkerungsgruppe, 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 Timox extent 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 dermatologischen 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 Timox extent 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 Timox extent abzusetzen.

Hyponatriämie
Serum-Natrium-Konzentrationen unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Oxcarbazepin 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 vorbestehender Nierenerkrankung, die mit einer niedrigen Serum-Natrium-Konzentration einhergeht (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 oben genannten Risikofaktoren treten besonders bei älteren Patienten auf. Bei Patienten, die mit Timox extent 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 Timox extent klinische Zeichen einer Hyponatriämie auftreten (siehe 4.8). Ansonsten können Bestimmungen der Serum-Natrium-Konzentration Teil der routinemäßigen Laborkontrollen sein.

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 führte, 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 Be-

deutung der Schilddrüsenhormone für die kindliche Entwicklung nach der Geburt wird für die pädiatrische Altersgruppe eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion während der Behandlung mit Timox extent empfohlen.

Leberfunktionsstörungen
Es wurde über Einzelfälle von Hepatitis berichtet, die sich in den meisten Fällen hinreichend zurückbildete. Wenn ein Verdacht auf eine Leberschädigung besteht, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von Timox extent 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 Timox extent 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 Oxcarbazepin behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Absetzen von Timox extent sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Anzeichen einer deutlichen Knochenmarkdepression auftreten.

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

Alkohol
Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Timox extent Alkohol eingenommen wird, da sich die sedativen Wirkungen möglicherweise addieren können.

Absetzen von Timox extent
Wie alle Antiepileptika sollte auch Timox extent nur langsam abgesetzt werden, um das Risiko eines Wiederauftretens oder einer Zunahme von Anfällen zu minimieren.

Suizidale Gedanken und Verhaltensweisen
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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

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).

Natriumgehalt
Timox extent enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 Reihe 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 Erniedrigung des Plasmaspiegels dieser Arzneimittel führen (die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über weitere antiepileptische Medikamente).

In vitro induzieren Oxcarbazepin und MHD die UDP-Glukuronyltransferase schwach (Effekte auf ein spezifisches Enzym in dieser Familie sind nicht bekannt). *In vivo* können Oxcarbazepin und MHD daher 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 Oxcarbazepin oder bei der Änderung der Dosierung kann es zwei bis drei Wochen dauern, ehe der volle enzyminduzierende Effekt erreicht ist.

Falls die Therapie mit Timox extent abgebrochen wird, kann eine Reduktion gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nötig sein. Die Entscheidung hierzu sollte vom klinischen Monitoring und/oder dem Plasmaspiegel abhängig gemacht werden.

Der enzyminduzierende Effekt von Oxcarbazepin bildet sich nach Absetzen innerhalb von 2–3 Wochen zurück.

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

Enzymhemmung
Oxcarbazepin und MHD inhibieren CYP2C19. Deshalb kann es bei hoher Dosierung von Oxcarbazepin und der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die durch CYP2C19 (z. B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen. Die Phenytoin-Plasma-Konzentrationen waren um bis zu 40 % erhöht, wenn Oxcarbazepin in Dosen über 1200 mg/Tag gegeben wurde (Zusammenfassung der Ergebnisse mit anderen Antiepileptika in der nachfolgenden Tabelle). Daher kann eine Verminderung der parallel verabreichten Phenytoin-Dosis notwendig werden (siehe 4.2).

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

Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen anderen Antiepileptika und Oxcarbazepin

Antiepileptikum gleichzeitige Gabe von:	Einfluss von Oxcarbazepin auf das Antiepileptikum Konzentration:	Einfluss des Antiepileptikums auf MHD Konzentration:
Carbamazepin	–22 % Abnahme (30 % Zunahme von Carbamazepin-Epoxid)	40 % Abnahme
Clobazam	nicht untersucht	kein Einfluss
Felbamat	nicht untersucht	kein Einfluss
Lamotrigin	kein Einfluss	kein Einfluss
Phenobarbital	14–15 % Zunahme	30–31 % Abnahme
Phenytoin	0–40 % Zunahme	29–35 % Abnahme
Valproinsäure	kein Einfluss	0–18 % Abnahme

Starke Induktoren des Cytochrom P450-Enzymkomplexes und/oder UGT wie Rifampizin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital senken bei Erwachsenen die Plasma/Serum-Konzentration von MHD (29–49 %); wenn eines dieser drei enzym-induzierenden Antiepileptika verabreicht wurde, erhöhte sich bei Kindern zwischen 4 und 12 Jahren im Vergleich zur Monotherapie die MHD-Clearance um 35 %. Die Kombinationstherapie mit Oxcarbazepin und Lamotrigin ist mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen verbunden (Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen). Falls neben Oxcarbazepin gleichzeitig ein oder mehrere andere antiepileptische Medikamente verabreicht werden, empfiehlt es sich gegebenenfalls die Serum-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen und eine Dosisanpassung zu erwägen. Dies gilt besonders für Kinder, die gleichzeitig mit Lamotrigin behandelt werden.

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-Hemmern ist theoretisch möglich, basierend auf einer ähnlichen Struktur von Oxcarbazepin und den trizyklischen Antidepressiva.

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

Oxcarbazepin beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter und kontrazeptive Maßnahmen
Timox extent 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 Timox extent 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 mit schwangeren Frauen vor (300-1000 Schwangerschaftsausgänge). Die Daten zu Oxcarbazepin im Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen sind jedoch begrenzt. Es zeigt sich kein Anstieg bei der Gesamt-Fehlbildungsrate mit Oxcarbazepin im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung (2-3%). 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 Timox extent oder wenn eine Schwangerschaft geplant ist, muss die Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig überdacht werden. Es sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verabreicht und wenn immer möglich, als Monotherapie zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten gegeben werden.
- Die Patientinnen sollten über das möglicherweise erhöhte Risiko von Fehlbildungen aufgeklärt und es sollte ihnen die Möglichkeit der Pränataldiagnostik angeboten werden.
- 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 ergänzende 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 Timox extent 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 Timox extent 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

Timox extent hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Behandlung mit Timox extent 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 Erschöpfung, die bei über 10 % der Patienten auftreten können.

Das nach Organsystemen aufgeschlüsselte Nebenwirkungsprofil basiert auf Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien und dem klinischen Monitoring sowie Spontanmeldungen nach Markteinführung.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Leukopenie.
Selten:	Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie.
Sehr selten:	Thrombozytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Anaphylaktische Reaktionen.
Sehr selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen[#].
Nicht bekannt:	Allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika.
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Gewichtszunahme.
Gelegentlich:	Hypothyreose.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Hyponatriämie†.
Selten:	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:	Verwirrungszustände, Depression, Apathie, Unruhe (z. B. Nervosität), Affektlabilität.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl.
Häufig:	Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen (Amnesie). Sprechstörungen (einschließlich Dysarthrie); häufiger während Steigerungen der Timox extent-Dosis.
Nicht bekannt:	Verschlechterung des bestehenden Anfallsleidens bei Kindern*.
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Doppeltsehen.
Häufig:	Verschwommensehen, Sehstörungen.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel.
Herzerkrankungen	
Sehr selten:	Arrhythmien, atrioventrikulärer Block.
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypertonie.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen.
Häufig:	Diarrhö, Verstopfung, Bauchschmerzen.
Sehr selten:	Pankreatitis und/oder Anstieg der Lipase und/oder der Amylase.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten:	Hepatitis.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Exanthem, Alopezie, Akne.
Gelegentlich:	Urtikaria.
Selten:	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Sehr selten:	Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom), Erythema multiforme (siehe 4.4).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten:	Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Timox extent über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Timox extent den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.
Sehr selten:	Systemischer Lupus erythematodes.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit.
Häufig:	Schwächegefühl.
Untersuchungen	
Gelegentlich:	Anstieg der Leberenzymwerte, Anstieg der alkalischen Phosphatase.
Selten:	Abfall von T4 (mit unklarer klinischer Signifikanz).
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, Angioödem. 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,m Myalgie, Gelenkschmerzen), Nervensystem (z. B. hepatische Enzephalopathie), Nieren (z. B. Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Proteinurie), Lunge (z. B. Lungenödem, Asthma, Bronchospasmus, interstitielle Lungenerkrankung, Dyspnoe).

[†]Serum-Natrium-Konzentrationen unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Apydan extent 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 Apydan extent 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).

* In der Literatur wurde über eine Verschlechterung des bestehenden Anfallsleidens v. a. bei Kindern berichtet, die unter Anfallsformen litten (z.B. primär generalisierte Anfälle), für die Oxcarbazepin nicht zugelassen ist. Es ist daher unbedingt darauf zu achten, dass Timox extent nur gemäß den zugelassenen Indikationen (bzw. bei den entsprechenden Anfallsformen) eingesetzt wird.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen (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 mit Oxcarbazepin 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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Erschöpfung
Untersuchungen: Atemdepression, Verlängerung des QTc-Intervalls
Erkrankungen des Nervensystems: Benommenheit und Schläfrigkeit, Schwindel, Hyperkinesie, 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

Pharmakodynamische Wirkungen
Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten Monohydroxyderivat (MHD), siehe auch 5.2. Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und MHD hauptsächlich auf einer Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht, was zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, einer Hemmung hochfrequenter neuronaler Aktivität und einer Verminderung der Ausbreitung von postsynaptischen 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.

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.

Kinder und Jugendliche
Zwei randomisierte, bewerter-verblindete, dosis-kontrollierte Wirksamkeitsstudien (Studie 2339 und Studie 2340) wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis <17 Jahren (n = 31 Patienten im Alter von 6 bis <17 Jahren; n = 189 Patienten im Alter bis <6 Jahre) durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine Reihe von offenen Studien mit Kindern durchgeführt. Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil von Oxcarbazepin bei jüngeren Kindern (<6 Jahre) ähnlich wie bei älteren Kindern (≥ 6 Jahre). Jedoch wurde in einigen Studien mit jüngeren Kindern (<4 Jahre) und älteren Kindern (≥ 4 Jahre) ein ≥ 5-facher Unterschied beim Anteil der Patienten mit Krämpfen (7,9% gegenüber 1,0%) und Status epilepticus (5% gegenüber 1%) beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Oxcarbazepin wird nach oraler Gabe (in Abhängigkeit der Darreichungsform) vollständig resorbiert und weitgehend zu seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten Monohydroxyderivat MHD metabolisiert.

Die vergleichende Bioverfügbarkeit von Timox extent zu einem Oxcarbazepin Referenzpräparat wurde in mehreren Studien untersucht:

Einmalgabe
In einer Vergleichsstudie mit 16 männlichen Probanden betrug die mittlere C_{max} des Metaboliten MHD nach einmaliger Nüchterneinnahme von 600 mg Timox extent 4,42 µg/ml bei einer t_{max} von 6,12 Stunden. Die mittlere C_{max} von MHD nach einmaliger Nüchterneinnahme einer 600 mg Tablette Oxcarbazepin (Referenzpräparat) betrug 7,19 µg/ml bei einer t_{max} von 4,31 Stunden.

Mehrfachgabe (steady state)
In einer pharmakokinetischen Studie mit 18 männlichen Probanden wurde die Bioverfügbarkeit von Timox extent 300 mg nach Mehrfachgabe (steady state) mit einem Oxcarbazepin-Referenzpräparat verglichen. Die Probanden erhielten über 7 Tage entweder 2 x täglich 1 Tablette Timox extent 300 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung oder 2 x täglich 1 Tablette Oxcarbazepin 300 mg (Referenzpräparat) oder 1 x täglich 1 Tablette Timox extent 600 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung, siehe Tabelle 1:

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter nach Mehrfachgabe

	Timox extent 300 mg Tabl. mit veränderter Wirkstofffreisetzung 2 x täglich	Referenzpräparat Oxcarbazepin 300 mg, 2 x täglich	Timox extent 600 mg Tabl. mit veränderter Wirkstofffreisetzung 1 x täglich
Fläche unter der Konzentrationszeitkurve AUC_{tau} (µg/ml*h)	196,1 +/- 34,7	193,5 +/- 30,3	179,2 +/- 33,8
Maximale Serumkonzentration; C_{max} (µg/ml)	9,74 +/- 1,92	10,31 +/- 1,44	9,83 +/- 1,86
Minimale Serumkonzentration C_{min} (µg/ml)	6,55 +/- 1,28	6,01 +/-1,23	4,96 +/- 1,31
Peak Trough Fluctuation PTF (t=0-24h)	0,39 +/- 0,08	0,54 +/- 0,09	0,66 +/- 0,14

Angabe der Werte für MHD als Mittelwert und Streubreite

Nahrungsmitteleinfluss
In der o.g. Vergleichsstudie zur Einmalgabe mit 16 männlichen Probanden wurde zusätzlich der Nahrungsmitteleinfluss auf die MHD-Resorption nach Einnahme von Timox extent 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Einnahme von Timox extent mit Nahrung zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von MHD bei gleichzeitig geringerer Streuung der Einzelwerte führt.

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter

	Timox extent 600 mg Tabl. mit veränderter Wirkstofffreisetzung, nüchtern	Timox extent 600 mg Tabl. mit veränderter Wirkstofffreisetzung, nach Gabe einer Mahlzeit
Fläche unter der Konzentrationszeitkurve $AUC_{0-\infty}$ (µg/ml*h)	133,5 +/- 47,2	140,8 +/- 20,2
Fläche unter der Konzentrationszeitkurve AUC_{0-tz} (µg/ml*h)	114,9 +/- 18,5	133,6 +/- 16,4
Maximale Serumkonzentration; C_{max} (µg/ml)	4,42 +/- 1,48	6,33 +/- 0,61
Halbwertszeit (h)	13,33 +/- 11,29	9,55 +/- 2,00

Angabe der Werte für MHD als Mittelwert und Streubreite

Massenbilanz
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.

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.

Biotransformation
Oxcarbazepin wird in der Leber rasch durch Enzyme des Zytosols zu MHD reduziert, welches in erster Linie für die pharmakologische Wirkung von Timox extent 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 Faeces beträgt weniger als 4 % der verabreichten Dosis. Ca. 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 Ergebnisse einer Studie mit 18 männlichen Probanden nach Einmalgabe von Timox extent 150, 300 und 600 mg weisen auf Dosislinearität hin. Eine weitere Studie belegte zusätzlich die Dosisäquivalenz zwischen Timox extent 150 mg und Timox extent 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Studie mit 18 Probanden: Einmalgabe von Timox extent 1 x 600 mg versus 4 x 150 mg Timox extent, Bestimmung von MHD).

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 wurde Timox extent nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Es existiert eine lineare Beziehung zwischen 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 60–90 % (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 und Jugendliche
In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin bei Kindern mit einer Dosis von 10–60 mg/kg/Tag untersucht. Die gewichtsbezogene MHD Clearance vermindert sich, je mehr sich das Alter und Gewicht dem Erwachsener annähert. Bei Kindern im Alter zwischen 4 und 12 Jahren ist die durchschnittliche MHD Clearance (bezogen auf das Körpergewicht) um ungefähr

40 % höher als bei Erwachsenen. Es ist daher zu erwarten, dass die MHD Exposition in diesen Kindern nur zwei Drittel des Wertes Erwachsener erreicht, die mit der gleichen Dosis pro kg Körpergewicht behandelt werden. Mit zunehmendem Körpergewicht werden bei Patienten ab 13 Jahren für die gewichtsbezogene MHD Clearance die Werte Erwachsener erreicht.

Ältere Patienten
Nach Einmalgabe (300 mg) und Mehrfachgabe (600 mg/Tag) von Oxcarbazepin waren bei älteren Probanden (Alter 60–82 Jahre) die maximalen Plasma-Konzentrationen und die AUC von MHD um 30–60 % höher als bei jungen Probanden (Alter 18–32 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, 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 können.

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 Körpergewicht/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 bei Ratten Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts induziert. Die Lebertumoren waren höchstwahrscheinlich eine Folge der Induktion von mikrosomalen Enzymen der Leber; diese Induktion ist bei mit Oxcarbazepin 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 Verwendung vergleichbar ist. Der Mechanismus für die Entwicklung dieser Tumore konnte nicht völlig geklärt werden, könnte jedoch in Zusammenhang mit nur bei Ratten vorkommenden erhöhten Estradiolspiegeln stehen. Die klinische Relevanz dieser Tumore ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
Riboflavin
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumsterarat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

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 der Behältnisse

Timox extent 150 mg, 300 mg und 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
Kunststoff-Behältnis (PE) mit 50, 100 oder 200 Tabletten
Klinikpackung: 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Timox extent 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
65230.00.00

Timox extent 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
65231.00.00

Timox extent 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
65232.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 28. November 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 1. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Mat.-Nr.: 223200-07