# 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxcarbazepin dura 150 mg Filmtabletten
Oxcarbazepin dura 300 mg Filmtabletten
Oxcarbazepin dura 600 mg Filmtabletten

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Oxcarbazepin dura 150 mg Filmtabletten:*
Jede Filmtablette enthält 150 mg Oxcarbazepin.

*Oxcarbazepin dura 300 mg Filmtabletten:*
Jede Filmtablette enthält 300 mg Oxcarbazepin.

*Oxcarbazepin dura 600 mg Filmtabletten:*
Jede Filmtablette enthält 600 mg Oxcarbazepin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

*Oxcarbazepin dura 150 mg Filmtabletten:*
Jede Filmtablette enthält 1,23 mg Lactose-Monohydrat.

*Oxcarbazepin dura 300 mg Filmtabletten:*
Jede Filmtablette enthält 2,46 mg Lactose-Monohydrat.

*Oxcarbazepin dura 600 mg Filmtabletten:*
Jede Filmtablette enthält 4,92 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Oxcarbazepin dura 150 mg Filmtabletten:*
Sandfarbene, oblonge, normal konvexe Filmtablette mit der Prägung „OX 150“ auf der einen Seite und „G G“ auf der anderen Seite. Die Tablette hat eine Bruchkerbe, die zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken dient und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

*Oxcarbazepin dura 300 mg Filmtabletten:*
Sandfarbene, oblonge, normal konvexe Filmtablette mit der Prägung „OX 300“ auf der einen Seite und „G G“ auf der anderen Seite. Die Tablette hat eine Bruchkerbe, die zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken dient und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

*Oxcarbazepin dura 600 mg Filmtabletten:*
Sandfarbene, oblonge, normal konvexe Filmtablette mit der Prägung „OX 600“ auf der einen Seite und „G G“ auf der anderen Seite. Die Tablette hat eine Bruchkerbe, die zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken dient und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Oxcarbazepin dura ist angezeigt zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Oxcarbazepin dura ist angezeigt zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

In der Mono- und Kombinationstherapie wird die Behandlung mit Oxcarbazepin mit einer klinisch wirksamen Dosis begonnen, die auf zwei Einzelgaben verteilt wird. Die Dosierung kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie gesteigert werden. Wenn andere Antiepileptika durch Oxcarbazepin ersetzt werden sollen, ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums/der abzusetzenden Antiepileptika bei Beginn der Behandlung mit Oxcarbazepin 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 Oxcarbazepin 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 Ox-

carbazepin-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.

### Erwachsene

Monotherapie

Empfohlene Anfangsdosis
Die Behandlung mit Oxcarbazepin sollte mit einer Dosis von 600 mg/Tag (8-10 mg/kg/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis
Wenn klinisch erforderlich, kann die Dosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg/Tag bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg/Tag und 2.400 mg/Tag.

Kontrollierte Monotherapiestudien an bisher nicht mit Antiepileptika behandelten Patienten haben die Wirksamkeit einer Dosis von 1.200 mg/Tag gezeigt; bei therapierefraktären Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Monotherapie mit Oxcarbazepin umgestellt wurden, erwies sich jedoch eine Dosis von 2.400 mg/Tag als wirksam.

Empfohlene Maximaldosis
Unter kontrollierten stationären Bedingungen konnte die Dosis innerhalb von 48 Stunden auf bis zu 2.400 mg/Tag gesteigert werden.

Kombinationstherapie

Empfohlene Anfangsdosis
Die Behandlung mit Oxcarbazepin sollte mit einer Dosis von 600 mg/Tag (8-10 mg/kg/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis
Wenn klinisch erforderlich, kann die Dosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg/Tag bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg/Tag und 2.400 mg/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 Nebenwirkungen am Zentralnervensystem, eine Dosis von 2.400 mg/Tag 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 (siehe nachstehende Informationen zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion). Bei Patienten mit Hyponatriämierisiko 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 der Hälfte der üblichen Anfangsdosis (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
In der Mono- und Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit Oxcarbazepin mit einer Dosis von 8-10 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

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

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

Oxcarbazepin 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. Oxcarbazepin wird für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend belegt sind.

Alle oben 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.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Oxcarbazepin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Tabletten haben Bruchrillen und können in zwei Hälften geteilt werden, um dem Patienten das Schlucken der Tablette zu erleichtern. Die Tablette kann jedoch nicht in gleiche Dosen geteilt werden. Für Kinder, die keine Tabletten schlucken können oder falls die erforderliche Dosis nicht in Tablettenform verabreicht werden kann, steht Oxcarbazepin in anderen Darreichungsformen zur Verfügung.

## 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 Oxcarbazepin sollte das Medikament sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung eingeleitet werden.

Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin gezeigt haben, sollten darüber informiert werden, dass bei etwa 25-30 % dieser Patienten auch bei Behandlung mit Oxcarbazepin Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. schwere Hautreaktionen) 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 systematischen Reaktion, betreffen (siehe Abschnitt 4.8). Grundsätzlich sollte Oxcarbazepin bei Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion sofort abgesetzt werden.

Dermatologische Reaktionen
Sehr selten wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Oxcarbazepin über schwere Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme, berichtet. Bei Patienten mit schweren Hautreaktionen kann eine Krankenhauseinweisung erforderlich sein, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich sein und sehr selten zum Tod führen können. Schwere Hautreaktionen im Zusammenhang mit Oxcarbazepin wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Im Mittel traten die ersten Symptome nach 19 Tagen auf. In einzelnen Fällen wurde über das Wiederauftreten von schweren Hautreaktionen nach erneuter Einnahme von Oxcarbazepin berichtet. Bei Patienten, die unter Therapie mit Oxcarbazepin eine Hautreaktion entwickeln, sollte umgehend eine Beurteilung erfolgen und Oxcarbazepin sollte sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Ausschlag ist eindeutig nicht medikamentenbedingt. Im Fall eines Therapieabbruchs, sollte Oxcarbazepin zur Vermeidung von Absetzsymptomen evtl. durch ein anderes Antiepileptikum ersetzt werden. Oxcarbazepin sollte bei Patienten, bei denen die Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, nicht erneut gegeben werden (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. SJS, 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.
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 dura 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 %).

*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 eine Empfehlung vor, vor einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandter Arzneistoffe, eine Testung auf HLA-A*3101 durchzuführen.

Wenn Patienten europäischer oder japanischer Abstammung positiv auf das HLA-A*3101-Allel getestet wurden, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandter Arzneistoffe in Betracht gezogen werden, wenn davon ausgegangen wird, dass die Vorteile die Risiken überwiegen.

Grenzen des genetischen Screenings
Das genetische Screening darf niemals ein Ersatz für entsprechende klinische Vigilanz und adäquates Patientenmanagement sein, da viele asiatische Patienten, die Träger des HLA-B*1502-Allels sind und mit Oxcarbazepin 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, wurde 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 Oxcarbazepin 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 Oxcarbazepin 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. Erfahrungen aus klinischen Studien zeigen, dass sich die Serum-Natrium-Konzentrationen normalisieren, wenn die Oxcarbazepin-Dosis verringert, Oxcarbazepin abgesetzt oder der Patient konservativ (z. B. 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) sowie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Indometacin) behandelt werden, sollte die Serum-Natrium-Konzentration vor Behandlungsbeginn 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 gelten insbesondere für ältere Patienten. Bei Patienten, die mit Oxcarbazepin behandelt werden und bei denen eine Behandlung mit 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 Oxcarbazepin klinische Sym-

ptome einer Hyponatriämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei anderen Patienten können Bestimmungen der Serum-Natrium-Konzentration Teil der routinemäßigen Laborkontrollen sein.

Bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer Herzmuskelschwäche 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. atrioventrikulärer 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 Oxcarbazepin empfohlen.

Leberfunktionsstörungen
Es wurde über sehr seltene Fälle von Hepatitis berichtet, die sich in den meisten Fällen hinreichend rückbildeten. Wenn ein Verdacht auf eine Leberschädigung besteht, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von Oxcarbazepin 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 Oxcarbazepin 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 Oxcarbazepin sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Anzeichen einer deutlichen Knochenmarkdepression auftreten.

Suizidales Verhalten
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Oxcarbazepin nicht aus.

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

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

Alkohol
Beim Genuss von Alkohol während der Behandlung mit Oxcarbazepin ist Vorsicht geboten, da sich die sedativen Wirkungen möglicherweise addieren können.

Absetzen von Oxcarbazepin
Wie alle Antiepileptika sollte Oxcarbazepin nur langsam abgesetzt werden, um das Risiko einer Zunahme der Anfallshäufigkeit 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).

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Enzyminduktion**

Oxcarbazepin und sein 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 Erniedrigung des Plasmaspiegels dieser Arzneimittel führen (die Tabelle unten zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit anderen Antiepileptika).

*In vitro* induzieren Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat die UDP-Glukuronyltransferase schwach (Effekte auf spezifische Enzyme in dieser Familie sind nicht bekannt). Daher können Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat *in vivo* einen schwach induzierenden Effekt auf die Metabolisierung von Arzneimitteln 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 neue enzyminduzierende Effekt erreicht ist.

Falls die Therapie mit Oxcarbazepin abgebrochen wird, kann eine Dosisverringerung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nötig sein. Die Entscheidung hierzu sollte vom klinischen Monitoring und/oder der Kontrolle der Plasmaspiegel abhängig gemacht werden. Der enzyminduzierende Effekt bildet sich schrittweise innerhalb von 2-3 Wochen nach Absetzen zurück.

*Hormonale Kontrazeptiva:* Es wurde gezeigt, dass Oxcarbazepin die beiden Komponenten eines hormonalen Kontrazeptivums, Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG), beeinflusst. Die mittleren AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel wurden um 48-52 % bzw. 32-52 % erniedrigt. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin und hormonalen Kontrazeptiva diese unwirksam machen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte deshalb eine andere zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung angewandt werden.

### Enzymhemmung

Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat inhibieren CYP2C19. Deshalb kann es bei hoher Dosierung von Oxcarbazepin und der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die überwiegend durch CYP2C19 (z. B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen. Die Phenytoin-Plasma-Konzentrationen stiegen um bis zu 40 %, wenn Oxcarbazepin in Dosen über 1.200 mg/Tag gegeben wurde (siehe Zusammenfassung der Ergebnisse mit anderen Antiepileptika in der Tabelle unten). In diesem Fall kann eine Verringerung der gleichzeitig verabreichten Phenytoin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Antiepileptika und enzyminduzierende Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen anderen Antiepileptika und Oxcarbazepin.

| Antiepileptikum<br>Gleichzeitige Gabe | Einfluss von Oxcarbazepin auf das Antiepileptikum<br>Konzentration | Einfluss des Antiepileptikums auf Monohydroxyderivat<br>Konzentration |
|---|---|---|
| Carbamazepin | 0-22 % Abnahme (30 % Zunahme von Carbamazepinepoxid) | 40 % Abnahme |
| Clobazam | nicht untersucht | kein Einfluss |
| Felbamat | nicht untersucht | kein Einfluss |
| Lamotrigin | kein Einfluss * | kein Einfluss |
| Phenobarbital | 14-15 % 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 Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital) senken bei Erwachsenen die Plasma/Serum-Konzentration von Monohydroxyderivat (29-49 %). Wenn eines dieser drei enzyminduzierenden Antiepileptika verabreicht wurde, erhöhte sich bei Kindern zwischen 4 und 12 Jahren die Monohydroxyderivat-Clearance um etwa 35 % im Vergleich zur Monotherapie. Die gleichzeitige Therapie von Oxcarbazepin und Lamotrigin ist mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko verbunden (Übelkeit, Schläfrigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen). Wenn neben Oxcarbazepin gleichzeitig ein oder mehrere andere Antiepileptika verabreicht werden, ist von Fall zu Fall eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder Überwachung der Plasmaspiegel in Betracht zu ziehen. 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 des Monohydroxyderivates.

Eine Wechselwirkung zwischen Oxcarbazepin und Monoaminoxidase-Hemmern ist, basierend auf einer strukturellen Verwandtschaft von Oxcarbazepin und den trizyklischen Antidepressiva, theoretisch möglich.

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

Die Kombination von Lithium und Oxcarbazepin kann zu erhöhter Neurotoxizität führen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und kontrazeptive Maßnahmen
Oxcarbazepin 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 Oxcarbazepin sehr zuverlässige Verhütungsmethoden (vorzugsweise nicht-hormonale, z. B. „Spirale“) anzuwenden.

### Schwangerschaft

**Generelle Risiken bei Epilepsie und der Einnahme von Antiepileptika:**

In der Behandlungsgruppe wurde eine höhere Missbildungsrate unter Polytherapie, insbesondere bei einer Polytherapie mit Valproat, beobachtet.

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

**Risiken aufgrund von Oxcarbazepin:**

Es liegen weitergehende Erfahrungen an 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:

- Bei Eintritt einer Schwangerschaft während der Therapie mit Oxcarbazepin oder wenn eine Schwangerschaft geplant ist, muss die Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig überdacht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verabreicht und wenn immer möglich als Monotherapie gegeben werden, zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten.
- Während der Schwangerschaft darf eine wirksame antiepileptische Oxcarbazepin-Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Erkrankung sowohl für die Mutter als auch für den Fetus schädlich ist.

**Überwachung und Prävention:**

Einige Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel, eine mögliche Ursache 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 eine spezielle 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 Oxcarbazepin während der Schwangerschaft einnehmen, sorgfältig zu beobachten, um eine adäquate Anfallskontrolle sicherstellen zu können. Eine Untersuchung der Veränderungen der MHD-Plasmaspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Wenn die Dosis während der Schwangerschaft erhöht wurde, kann eine Kontrolle der MHD-Plasmaspiegel nach der Geburt ebenso erwogen werden.

**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

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (Monohydroxyderivat) gehen beim Menschen 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 Oxcarbazepin 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

Oxcarbazepin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Behandlung mit Oxcarbazepin 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 Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

## 4.8 Nebenwirkungen

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

Das Sicherheitsprofil basiert auf der Erfassung unerwünschter Ereignisse in klinischen Studien, die als Oxcarbazepin-bezogen eingestuft wurden. Zusätzlich wurden aussagekräftige Fallberichte aus dem klinischen Monitoring und Erfahrungen nach der Markteinführung berücksichtigt.

Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Schätzung der Häufigkeiten*: Sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100 - < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1.000 - < 1/100; selten: ≥ 1/10.000 - < 1/1.000; sehr selten: < 1/10.000.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge nach der Häufigkeit geordnet. In jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Ereignisse nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

| | |
|---|---|
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**<br>Gelegentlich:<br>Selten:<br>Sehr selten: | Leukopenie.<br>Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie.<br>Thrombozytopenie. |
| **Erkrankungen des Immunsystems**<br>Selten:<br>Sehr selten: | Anaphylaktische Reaktionen.<br>Überempfindlichkeitsreaktionen[#] |
| **Endokrine Erkrankungen**<br>Häufig:<br>Gelegentlich: | Gewichtszunahme<br>Hypothyreose |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**<br>Häufig:<br>Selten: | Hyponatriämie[†].<br>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**<br>Häufig: | Unruhe (z. B. Nervosität), Affektlabilität Verwirrtheitszustände, Depression, Apathie. |
| **Erkrankungen des Nervensystems**<br>Sehr häufig:<br>Häufig: | Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel.<br>Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen (Amnesie), Sprechstörungen (einschließlich Dysarthrie); häufiger während Steigerungen der Oxcarbazepin-Dosis |
| **Augenerkrankungen**<br>Sehr häufig:<br>Häufig: | Doppeltsehen.<br>Verschwommensehen, Sehstörungen. |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**<br>Häufig: | Vertigo. |
| **Herzerkrankungen**<br>Sehr selten: | Atrioventrikulärer Block, Arrhythmien. |
| **Gefäßerkrankungen**<br>Gelegentlich: | Hypertonie. |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**<br>Sehr häufig:<br>Häufig:<br>Sehr selten: | Erbrechen, Übelkeit.<br>Diarrhoe, Bauchschmerzen, Verstopfung.<br>Pankreatitis und/oder Anstieg der Lipase und/oder der Amylase. |
| **Leber- und Gallenerkrankungen**<br>Sehr selten: | Hepatitis. |

| | |
|---|---|
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**<br>Häufig:<br>Gelegentlich:<br>Selten:<br>Sehr selten: | Ausschlag, Alopezie, Akne.<br>Urtikaria.<br>Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)<br>Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Angioödem, Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4). |
| **Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen**<br>Selten:<br>Sehr selten: | Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteopenie, Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Oxcarbazepin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Oxcarbazepin den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.<br>Systemischer Lupus erythematodes. |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**<br>Sehr häufig:<br>Häufig: | Erschöpfung.<br>Schwächegefühl. |
| **Untersuchungen**<br>Gelegentlich:<br>Selten: | Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut.<br>Abfall von T4 (mit unklarer klinischer Signifikanz). |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**<br>Gelegentlich: | Sturz |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:
# Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich solcher, die mehrere Organe betreffen), charakterisiert durch Symptome wie Hautausschlag, Fieber. Andere Organe oder Systeme können betroffen sein wie Blut und Lymphsystem (z.B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphknotenschwellung, Milzschwellung), Leber (z.B. Hepatitis, Leberfunktionswerte außerhalb der Norm), Muskel und Gelenke (z. B. Gelenkschwellung, Myalgie, Gelenkschmerzen), Nervensystem (z. B. hepatische Enzephalopathie), Niere (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 Oxcarbazepin 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 Oxcarbazepin auf, wobei es auch Patienten gab, die über ein Jahr nach Therapiebeginn zum ersten Mal einen Serum-Natrium-Spiegel von < 125 mmol/l entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

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: https://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, Carboxamid-Derivate, ATC-Code: N03AF02

Wirkmechanismus
Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten Monohydroxyderivat (siehe Abschnitt 5.2). Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat 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-Rezeptoren oder anderen Modulatorrezeptoren im Gehirn beobachtet.

Pharmakodynamische Wirkungen
Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (Monohydroxyderivat) 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 partiellen 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 Monohydroxyderivat behandelt wurden.

Pharmakodynamik- / Wirksamkeitsstudien
Eine prospektive, offene, multizentrische, nicht vergleichende, 24 Wochen Post-Marketing Beobachtungsstudie wurde in Indien durchgeführt. Von insgesamt 816 Patienten wurden 256 pädiatrische Patienten (1 Monat bis 19 Jahre) mit einer Oxcarbazepin-Monotherapie bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (entweder primär oder sekundär) behandelt. Die Oxcarbazepin Anfangsdosis war für alle Patienten über 6 Jahre 8 bis 10 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen. Für die 27 Patienten im Alter von 1 Monat bis 6 Jahre war die Anfangsdosis 4,62 bis 27,27 mg/kg/Tag und die Erhaltungsdosis 4,29 bis 30,00 mg/kg/Tag. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Anfallshäufigkeit in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. In der Altersgruppe 1 Monat bis 6 Jahre (n = 27) veränderte sich die Anzahl der Anfälle von 1 (1 – 12) auf 0 (0 -2). In der Altersgruppe 7 Jahre bis 12 Jahre (n = 77) veränderte sich die Anzahl der Anfälle von 1 (1 – 22) auf 0 (0 -3). In der Altersgruppe 13 bis 19 Jahre (n = 152) veränderte sich die Anzahl der Anfälle von 1 (1 – 32) auf 0 (0 -3).

Kinder und Jugendliche
Für die pädiatrische Population wurden keine besonderen Sicherheitsbedenken identifiziert. Die Daten aus der Studie, die das Nutzen/Risiko Verhältnis für Kinder unter 6 Jahren belegen, sind nicht aussagekräftig (siehe Abschnitt 4.2).

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

Zwei randomisierte, raterblinde, dosisgesteuerte Wirksamkeitsstudien (Studie 2339 und Studie 2340) wurden durchgeführt 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 von < 6 Jahren). Darüber hinaus wurde eine Reihe von offenen Studien durchgeführt, an denen Kinder teilnahmen. Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil von Oxcarbazepin bei jüngeren Kindern (< 6 Jahre) ähnlich wie bei älteren Kindern (≥ 6 Jahre). In einigen Studien bei jüngeren Kindern (< 4 Jahre) und älteren Kindern (≥ 4 Jahre) ergab sich jedoch ein ≥ 5-facher Unterschied im Anteil der Patienten mit Krämpfen (7,9 % gegenüber 1,0 %) und im Status epilepticus (5 % gegenüber 1 %) wurde beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe von Oxcarbazepin wird Oxcarbazepin vollständig resorbiert und weitgehend zu seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten (Monohydroxyderivat) metabolisiert.

Bei nüchternen, gesunden männlichen Probanden betrug nach einer Einzeldosis von 600 mg Oxcarbazepin die mittlere $C_{max}$ von Monohydroxyderivat 34 µmol/l mit einer entsprechenden medianen $t_{max}$ von 4,5 Stunden.

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

Die Nahrung hat keinen Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit und das -ausmaß von Oxcarbazepin, daher kann Oxcarbazepin zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung
Das scheinbare Verteilungsvolumen von Monohydroxyderivat beträgt 49 Liter.

Monohydroxyderivat wird zu ca. 40 % an Serumproteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Eiweißbindung war im therapeutischen Bereich unabhängig von der Serumkonzentration. Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat werden nicht an alpha-1-saures Glykoprotein gebunden.

Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat passieren die Plazenta. In einem Fall wurde beim Neugeborenen und der Mutter eine ähnliche Plasma-Konzentration von Monohydroxyderivat gefunden.

Biotransformation
Oxcarbazepin wird in der Leber rasch durch Enzyme des Zytosols zu Monohydroxyderivat reduziert, welches in erster Linie für die pharmakologische Wirkung von Oxcarbazepin verantwortlich ist. Monohydroxyderivat wird durch Konjugation mit Glukuronsäure weiter metabolisiert. Geringe Mengen (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. Etwa 80 % der Dosis werden entweder als Glukuronide von Monohydroxyderivat (49 %) oder als unverändertes Monohydroxyderivat (27 %) mit dem Urin ausgeschieden, während das inaktive Dihydroxyderivat 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 im Plasma von Monohydroxyderivat durchschnittlich 9,3 ± 1,8 Stunden.

Linearität und Dosisproportionalität
Die Plasma-Konzentration von Monohydroxyderivat erreicht bei Patienten nach zweimal täglicher Gabe von Oxcarbazepin innerhalb von 2-3 Tagen den Steady-State. Die Pharmakokinetik von Monohydroxyderivat im Steady-State ist linear und zeigt im Dosisbereich von 300 bis 2.400 mg/Tag Dosisproportionalität.

**Besondere Patientengruppen**

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat wurden an gesunden Probanden und an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nach oraler Einmalgabe von 900 mg Oxcarbazepin untersucht. Eine leichte bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin und Monohydroxyderivat nicht. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurde Oxcarbazepin nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Es existiert eine lineare Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance und der renalen Clearance von Monohydroxyderivat. Nach Einmalgabe von 300 mg Oxcarbazepin verlängert sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) die Eliminationshalbwertszeit von Monohydroxyderivat 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 in einem Dosisbereich von 10-60 mg/kg/Tag untersucht. Die gewichtsbezogene Monohydroxyderivat-Clearance vermindert sich, je mehr sich Alter und Gewicht denen Erwachsener annähern. Bei Kindern im Alter zwischen 4 und 12 Jahren ist die durchschnittliche gewichtsbezogene Clearance ungefähr 40 % höher als bei Erwachsenen. Es ist daher zu erwarten, dass die Monohydroxyderivat-Exposition bei diesen Kindern etwa zwei Drittel des Wertes eines Erwachsenen bei Behandlung mit einer vergleichbaren gewichtsbezogenen Dosis beträgt. Es ist davon auszugehen, dass bei Patienten ab 13 Jahren die gewichtsbezogene Monohydroxyderivat-Clearance mit zunehmendem Körpergewicht 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) und Mehrfachgabe (600 mg/Tag) von Oxcarbazepin waren bei älteren Probanden (Alter 60-82 Jahre) die maximalen Plasma-Konzentrationen und die AUC von Monohydroxyderivat um 30-60 % höher als bei jüngeren Probanden (Alter 18-32 Jahre). Vergleiche der Kreatinin-Clearance bei jüngeren und älteren Probanden zeigen, 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 bei älteren Patienten beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien mit Oxcarbazepin und dem pharmakologisch aktiven Metaboliten Monohydroxyderivat (MHD) zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Ratten Hinweise auf Nierentoxizität gefunden, nicht jedoch bei Hunden und Mäusen.

Immuntoxizität

Versuche zur Immunstimulation an Mäusen zeigten, dass Monohydroxyderivat (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 embryonalen Mortalität und/oder eine gewisse Verzögerung des prä- und/oder postnatalen Wachstums. In einer der acht Studien zur Embryotoxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder mit Monohydroxyderivat durchgeführt wurden, trat bei Ratten in Dosen, die auch für das Muttertier toxisch waren, eine Zunahme von fetalen Missbildungen auf (siehe Abschnitt 4.6).

Kanzerogenität
In Studien zur Kanzerogenität wurden Tumoren der Leber (Ratten und Mäuse), Hodentumoren und Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (Ratten) induziert. Das Auftreten von Lebertumoren ist 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 Monohydroxyderivat 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 der in der klinischen Anwendung zu erwartenden Exposition 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

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

Filmüberzug:
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC-PVdC-Aluminiumblisterpackungen.
Packungen mit 50, 100, 200 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Oxcarbazepin dura 150 mg Filmtabletten:*
64607.00.00

*Oxcarbazepin dura 300 mg Filmtabletten:*
64607.01.00

*Oxcarbazepin dura 600 mg Filmtabletten:*
64607.02.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Februar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. April 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig