

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trileptal® 60 mg/ml - Suspension zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 60 mg Oxcarbazepin

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

jeder ml enthält auch 175 mg Sorbitol (E420), 25 mg Propylenglycol (E1520), 0,30 mg Propyl-para-hydroxybenzoat (E216), 1,20 mg Methyl-para-hydroxybenzoat (E218), und 0,8 mg Ethanol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weißliche bis leicht rötlich-braune Suspension zum Einnehmen

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Trileptal wird zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen angewendet.

Trileptal wird als Monotherapie oder Kombinationstherapie bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter eingesetzt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

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

Die Verschreibung für Trileptal Suspension zum Einnehmen sollte in Milliliter angegeben werden (siehe nachfolgende Umrechnungstabelle, welche die mg-Dosierung in ml angibt). Die verschriebene Dosis in ml sollte auf die nächsten 0,5 ml gerundet werden

Die Dosierungen in der nachfolgenden Tabelle gelten nur für Patienten ab 6 Jahren. Diese Dosierungen

werden zweimal täglich verabreicht.

<b>Dosierung in Milligramm (zweimal täglich zu verabreichen)</b>	<b>Dosierung in Milliliter (zweimal täglich zu verabreichen)</b>
45 - 75 mg	1,0 ml
76 - 105 mg	1,5 ml
106 - 135 mg	2,0 ml
136 - 165 mg	2,5 ml
166 - 195 mg	3,0 ml
196 - 225 mg	3,5 ml
226 - 255 mg	4,0 ml
256 - 285 mg	4,5 ml
286 - 315 mg	5,0 ml
316 - 345 mg	5,5 ml
346 - 375 mg	6,0 ml
376 - 405 mg	6,5 ml
406 - 435 mg	7,0 ml
436 - 465 mg	7,5 ml
466 - 495 mg	8,0 ml
496 - 525 mg	8,5 ml
526 - 555 mg	9,0 ml
556 - 585 mg	9,5 ml
586 - 615 mg	10,0 ml
616 - 645 mg	10,5 ml
646 - 675 mg	11,0 ml
676 - 705 mg	11,5 ml
706 - 735 mg	12,0 ml
736 - 765 mg	12,5 ml
766 - 795 mg	13,0 ml
796 - 825 mg	13,5 ml
826 - 855 mg	14,0 ml
856 - 885 mg	14,5 ml
886 - 915 mg	15,0 ml
916 - 945 mg	15,5 ml
946 - 975 mg	16,0 ml
976 - 1.005 mg	16,5 ml
1.006 - 1.035 mg	17,0 ml
1.036 - 1.065 mg	17,5 ml
1.066 - 1.095 mg	18,0 ml
1.096 - 1.125 mg	18,5 ml
1.126 - 1.155 mg	19,0 ml
1.156 - 1.185 mg	19,5 ml
1.186 - 1.215 mg	20,0 ml

Therapeutische Medikationsüberprüfung

Die therapeutische Wirksamkeit von Oxcarbazepin wird hauptsächlich durch den aktiven Metaboliten 10-Monohydroxyderivat (MHD) von Oxcarbazepin (siehe Abschnitt 5) ausgeübt. Die routinemäßige Überwachung der Plasmaspiegel von Oxcarbazepin oder MHD wird nicht empfohlen. Sie kann jedoch in Situationen, in denen eine Veränderung der MHD Clearance erwartet wird, sinnvoll sein (siehe Abschnitt 4.4). In solchen Situationen sollte die Trileptal Dosis angepasst werden (basierend auf Plasmaspiegeln, die 2-4 Stunden nach Gabe gemessen wurden), um Spitzenplasmakonzentrationen von < 35 mg/L zu erhalten.

### Erwachsene

#### **Monotherapie**

##### Empfohlene Initialdosis

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

##### Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis kann allmählich in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg gesteigert werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Die Erhaltungsdosis liegt bei Tagesdosen zwischen 600 mg und 2400 mg.

Kontrollierte Studien in der Monotherapie von bisher nicht mit Antiepileptika behandelten Patienten haben die Wirksamkeit einer Tagesdosis von 1200 mg gezeigt; bei schwer behandelbaren Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Monotherapie mit Trileptal umgestellt wurden, erwies sich eine Tagesdosis von 2400 mg als wirksam.

##### Maximal empfohlene Dosis

Bei stationärer Behandlung wurden Dosierungen bis zu 2400 mg pro Tag innerhalb von 48 Stunden erreicht.

#### **Kombinationstherapie**

##### Empfohlene Initialdosis

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

##### Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis kann allmählich in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg gesteigert werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Die Erhaltungsdosis liegt bei Tagesdosen zwischen 600 mg und 2400 mg.

##### Maximal empfohlene Erhaltungsdosis

Tagesdosen von 600 bis 2400 mg erwiesen sich in einer kontrollierten Studie in der Kombinationstherapie als wirksam, wobei die meisten Patienten eine Tagesdosis von 2400 mg nicht ohne eine Dosisverringering der anderen gleichzeitig gegebenen Antiepileptika tolerierten, hauptsächlich wegen zentralnervöser Nebenwirkungen. Tagesdosen über 2400 mg wurden in klinischen Studien nicht systematisch untersucht.

### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Für ältere Patienten gibt es keine besonderen Dosierungsempfehlungen, da die therapeutischen Dosierungen individuell angepasst werden. Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“). Eine engmaschige Überwachung der Serumnatriumspiegel ist bei Patienten mit einem Hyponatriämie-Risiko (siehe Abschnitt 4.4) erforderlich.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Studien bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor, daher ist bei der Dosierung für diese Patienten Vorsicht geboten. (siehe Abschnitt 5.2).

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte die Behandlung mit der halben Anfangsdosis (z. B. 300 mg/Tag) begonnen und in Abständen von mindestens einer Woche gesteigert werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen (s. Abschnitt 5.2).

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

### Kinder und Jugendliche

#### Empfohlene Initialdosis

In der Mono- und in der Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit einer Dosis von 8-10 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden.

#### Erhaltungsdosis

In Studien mit Kombinationstherapie wurde gezeigt, dass eine Erhaltungsdosis von 30-46 mg/kg/Tag, erreicht über 2 Wochen, wirksam ist und von Kindern gut vertragen wird. In der Kombinationstherapie wurden therapeutische Ergebnisse mit einer mittleren Erhaltungsdosis von etwa 30 mg/kg/Tag erzielt.

#### Maximal empfohlene Dosis

Wenn es klinisch indiziert ist, kann die Tagesdosis allmählich 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 klinische Wirkung zu erzielen. (siehe Abschnitt 5.2)

Trileptal wird zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in kontrollierten klinischen Studien bei ca. 230 Kindern unter 6 Jahren (abwärts bis zu einem Alter von 1 Monat) untersucht. Trileptal wird nicht bei Kindern unter 6 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend nachgewiesen werden konnte.

Die oben aufgeführten Dosierungsempfehlungen (für Erwachsene, ältere Patienten und Kinder) beruhen auf den in klinischen Studien verwendeten Dosen in allen Altersgruppen. Wo angezeigt, können jedoch auch niedrigere Anfangsdosen verwendet werden.

#### Art der Anwendung

Nehmen Sie die Flasche mit der Trileptal Suspension und schütteln Sie die Flasche mindestens 10 Sekunden lang kräftig. Unmittelbar danach bereiten Sie die Dosis zu. Die verschriebene Dosis der Suspension soll mit der beigegebenen Applikationsspritze aus der Flasche entnommen werden. Trileptal Suspension kann entweder direkt aus der Applikationsspritze eingenommen oder vor der Einnahme mit einem kleinen Glas Wasser gemischt werden. Nach jeder Einnahme die Flasche gut verschließen und die Außenseite der Spritze mit einem trockenen, sauberen Tuch abwischen.

Trileptal kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurden Klasse I (Soforttyp) Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Angioödem und Fälle von Anaphylaxie berichtet. Fälle von Anaphylaxie und Angioödem mit Beteiligung von Larynx, Kehlkopf, Lippen und Augenlidern wurden bei Patienten nach der Einnahme der ersten oder Folgedosen Trileptal berichtet. Wenn bei Patienten derartige Reaktionen nach Einnahme von Trileptal auftreten, muss die Medikation abgesetzt und auf eine alternative Behandlung umgestellt werden. Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin gezeigt haben, sollten darüber informiert werden, dass auch bei Behandlung mit Trileptal Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. schwere Hautreaktionen) mit einer Kreuzreaktionsrate von 25-30 % auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

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

##### Dermatologische Reaktionen

Schwere dermatologische Reaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell's Syndrome) und Erythema multiforme wurden sehr selten in Zusammenhang mit der Anwendung von Trileptal berichtet. Bei Patienten mit schweren dermatologischen Reaktionen kann eine Hospitalisierung erforderlich werden, da diese lebensbedrohlich und auch sehr selten tödlich verlaufen könnten. Fälle in Zusammenhang mit Trileptal traten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Ausbruch war 19 Tage. Es wurden einige Einzelfälle von Wiederauftreten von schweren Hautreaktionen bei erneuter Verabreichung von Trileptal berichtet. Patienten, bei welchen unter Trileptal Hautreaktionen auftreten, sollen unverzüglich untersucht werden und Trileptal sofort abgesetzt werden, außer das Exanthem ist eindeutig nicht Arzneimittel-bedingt. Im Fall von Absetzen der Behandlung soll besonderes Augenmerk auf den Ersatz von Trileptal durch andere Antiepileptika gelegt werden, um Anfälle aufgrund des Absetzens zu verhindern. Die Behandlung mit Trileptal soll bei Patienten, bei welchen die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen abgesetzt wurde, nicht wieder begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### **HLA-B\*1502 Allele- bei Han-chinesischen, thailändischen und anderen asiatischen Populationen**

Bei Patienten mit Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung zeigte sich bei der Anwendung von Carbamazepin ein deutlicher Zusammenhang zwischen HLA-B\*1502 und dem Risiko für die Entwicklung einer schwerwiegenden kutanen Reaktion bekannt als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/Toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Die chemische Struktur von Oxcarbazepin ist ähnlich der von Carbamazepin und es ist möglich, dass für Patienten, die HLA-B\*1502 positiv sind, ein Risiko für SJS/TEN nach der Behandlung mit Oxcarbazepin besteht. Es gibt Daten, die auf einen derartigen Zusammenhang mit Oxcarbazepin hinweisen. Die Prävalenz für HLA-B\*1502 ist bei Personen der Han-chinesischen oder thailändischen Bevölkerung ungefähr 10 %. Vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen sollen Patienten dieser Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein dieses Allels getestet werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn bei einem dieser Patienten ein positives Ergebnis vorliegt, darf mit der Therapie von Oxcarbazepin nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Aufgrund der Prävalenz für dieses Allel in anderen asiatischen Populationen (z. B. ungefähr 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann bei Risikogruppen ein Gentest für das Vorhandensein von HLA-B\*1502 in Betracht gezogen werden.

Die Prävalenz für das Allel HLA-B\*1502 ist z. B. bei Personen europäischer Herkunft, Afrikanern, einem Teil der hispanischen Bevölkerung und bei Japanern und Koreanern vernachlässigbar (< 1 %).

Die Häufigkeit der Allele repräsentiert den Prozentsatz der Chromosomen in der Population, die das

entsprechende Allele tragen. Da eine Person zwei Kopien auf jedem Chromosom trägt, aber auch eine Kopie des HLA-B\*1502 Allels ausreichen kann, um das Risiko für SJS zu erhöhen, kann der Prozentsatz der Risikopatienten beinahe zweimal so hoch sein wie die Häufigkeit des Allels.

#### **HLA-A\*3101 Allel-Personen europäischer Herkunft und japanische Bevölkerung**

Bei Personen europäischer Herkunft und bei Japanern gibt es einige Daten, die darauf hindeuten, dass HLA-A\*3101 mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte, kutane Nebenwirkungen einschließlich SJS, TEN, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder weniger schwerem, akutem, generalisiertem, pustulösem Exanthem (AGEP) und makulo-papulösem Ausschlag in Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit für das Vorhandensein des Allels HLA-A\*3101 schwankt sehr stark zwischen den ethnischen Populationen. In der europäischen Bevölkerung liegt die Prävalenz für das Allel HLA-A\*3101 bei 2-5 % und in der japanischen Bevölkerung ungefähr bei 10 %.

Das Vorhandensein des Allels HLA-A\*3101 kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane Reaktionen (meist wenig schwerwiegend) von 5,0 % bei der allgemeinen Bevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während seine Abwesenheit das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % reduzieren kann.

#### **HLA-A\*3101 Allel – Andere Abstammungen**

Die Häufigkeit dieses Allels wird bei der Mehrheit der Bevölkerung in Australien, Asien, Afrika und Nordamerika auf weniger als 5 % geschätzt, mit einigen Ausnahmen zwischen 5 bis 12 %. Eine Prävalenz von über 15 % wurde in einigen ethnischen Bevölkerungsgruppen in Südamerika (Argentinien und Brasilien, Nordamerika (US Navajo und Sioux sowie Mexiko Sonora Seri) und in Südindien (Tamil Nadu) gefunden und zwischen 10 % bis 15 % in anderen nativen Ethnien in diesen Regionen.

Die Häufigkeit der Allele repräsentiert den Prozentsatz der Chromosomen in der Population, die das entsprechende Allel tragen. Da eine Person zwei Kopien auf jedem Chromosom trägt, aber auch eine Kopie des HLA-A\*3101 Allels ausreichen kann, um das Risiko für SJS zu erhöhen, kann der Prozentsatz der Risikopatienten beinahe zweimal so hoch sein wie die Häufigkeit des Allels.

Es gibt keine ausreichenden Daten um ein HLA-A\*3101-Screening vor Beginn einer Carbamazepin-Therapie oder einer Therapie mit einem chemisch verwandten Wirkstoff zu empfehlen.

Wenn bekannt ist, dass Patienten europäischer Herkunft oder japanischer Abstammung HLA-A\*3101 positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandter Wirkstoffe in Betracht gezogen werden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

#### **Grenzen des genetischen Screenings**

Das genetische Screening kann eine angemessene klinische Wachsamkeit und Patientenbetreuung in keinem Fall ersetzen. Viele asiatische Patienten mit HLA-B\*1502 werden unter Trileptal kein Stevens-Johnson-Syndrom oder TEN entwickeln und HLA-B\*1502-negative Patienten jeglicher Ethnizität können trotzdem SJS/TEN entwickeln. Das gilt auch für HLA-A\*3101 hinsichtlich SJS, TEN, DRESS, AGEP oder makulopapulösem Ausschlag.

Der Einfluss anderer möglicher Faktoren auf das Entstehen und die damit verbundene Morbidität dieser schweren Hautreaktionen wie z. B. Dosis des Antiepileptikums, Compliance, Begleitmedikation, Begleiterkrankungen und das Ausmaß des dermatologischen Monitorings wurden nicht untersucht.

#### **Information für den Arzt**

Wenn eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-B\*1502 Allels vorgenommen wird, wird die „Hochauflösende HLA-B\*1502-Genotypisierung“ empfohlen. Der Test ist positiv, wenn entweder ein oder zwei HLA-B\*1502 Allele detektiert werden und negativ, wenn kein HLA-B\*1502 Allel detektiert wird.

Ähnlich, wenn eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-A\*3101 Allels vorgenommen wird, wird die „Hochauflösende HLA-A\*3101-Genotypisierung“ empfohlen. Der Test ist positiv, wenn entweder ein oder zwei HLA-A\*3101 Allele detektiert werden und negativ, wenn keine HLA-A\*3101 Allele detektiert werden.

#### Risiko der Aggravation der Krampfanfälle

Das Risiko einer Aggravation der Krampfanfälle wurde bei Trileptal beobachtet. Es wurde besonders bei Kindern beobachtet, kann aber auch bei Erwachsenen auftreten. Falls es zur Aggravation der Krampfanfälle kommt, sollte Trileptal abgesetzt werden.

#### Hyponatriämie

Serumnatriumspiegel unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Trileptal behandelten Patienten beobachtet. Sie sind gewöhnlich asymptomatisch und machen keine Anpassung der Therapie erforderlich. Die Erfahrungen aus den klinischen Studien zeigen, dass sich die Serumnatriumspiegel normalisieren, wenn die Trileptaldosis verringert, Trileptal abgesetzt oder der Patient mit Begleitmaßnahmen (z. B. Flüssigkeitsrestriktion) behandelt wird. Bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, die mit einem niedrigen Serumnatriumspiegel einhergehen (z. B. das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) oder bei Patienten, die gleichzeitig mit den natriumspiegel-senkenden Arzneimitteln (z. B. Diuretika, Desmopressin) oder mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Indometacin) behandelt werden, sollten die Serumnatriumspiegel vor der Behandlung bestimmt werden. Danach sollten die Serumnatriumspiegel 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 Trileptal behandelt werden und bei denen eine Behandlung mit den natriumspiegel-senkenden Arzneimitteln begonnen wird, sollte dem gleichen Schema für die Bestimmung der Serumnatriumspiegel gefolgt werden. Grundsätzlich sollte eine Serumnatriumspiegelbestimmung in Betracht gezogen werden, wenn während der Behandlung mit Trileptal klinische Zeichen einer Hyponatriämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Ansonsten können Bestimmungen der Serumnatriumspiegel Teil der routinemäßigen Überwachung der Laborwerte 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 der Serumnatriumspiegel bestimmt werden. Wenn eine Hyponatriämie festgestellt wird, ist die Flüssigkeitsrestriktion eine wichtige Behandlungsmaßnahme.

Da Oxcarbazepin sehr selten zu einer Beeinträchtigung der Reizleitung des Herzens führen kann, sollen Patienten mit vorbestehender Störung der Reizleitung (z. B. AV-Block, Arrhythmien) sorgfältig überwacht werden.

#### Hypothyreose

Hypothyreose ist eine Nebenwirkung (mit ‚gelegentlicher‘ Häufigkeit, siehe Abschnitt 4.8) von Oxcarbazepin. Wenn man die Wichtigkeit der Schilddrüsenhormone für die kindliche Entwicklung nach der Geburt berücksichtigt, wird die Überwachung der Schilddrüsenfunktion für Kinder während einer Trileptal Therapie empfohlen.

#### Leberfunktion

Es wurde in sehr seltenen Fällen von Hepatitis mit meist günstigem Ausgang berichtet. Bei Verdacht auf eine Leberfunktionsstörung, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von Trileptal in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### Nierenfunktion

Während der Behandlung mit Trileptal ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), besonders im Hinblick auf die Anfangsdosis und deren Steigerung. Eine Überwachung der MHD-Plasmaspiegel sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Hämatologische Wirkungen

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

### Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Trileptal nicht aus.

Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen überwacht werden und eine entsprechende Therapie soll in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat suchen.

### Hormonale Kontrazeptive

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

### Alkohol

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

### Absetzen

Wie alle Antiepileptika sollte auch Trileptal nur langsam abgesetzt werden, um das mögliche Risiko einer erhöhten Anfallshäufigkeit zu minimieren.

### Überwachung der Plasmaspiegel

Obwohl die Zusammenhänge zwischen Dosierung und Plasmaspiegel von Oxcarbazepin und zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit oder Verträglichkeit wenig gesichert sind, kann die Überwachung der Plasmaspiegel in folgenden Fällen sinnvoll sein, um Non-Compliance auszuschließen oder in Fällen, in denen eine Änderung der MHD-Clearance zu erwarten ist, einschließlich:

- Veränderungen der Nierenfunktion (siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Abschnitt 4.2).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 und 5).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Leberenzyme induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

### Weitere

Trileptal Suspension zum Einnehmen enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol) (0,8 mg pro ml). Sie enthält Parabene, welche allergische Reaktionen (möglicherweise zeitverzögert) auslösen können. Die Suspension enthält Sorbitol und sollte daher nicht an Patienten verabreicht werden, die eine seltene, erblich bedingte Fructoseintoleranz aufweisen. Sorbitol kann gastrointestinale Störungen und eine leicht abführende Wirkung auslösen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Enzyminduktion

Oxcarbazepin und sein pharmakologisch aktiver Metabolit (Monohydroxyderivat, MHD) sind *in vitro* und *in vivo* schwache Induktoren der Cytochrom P450 Enzyme CYP3A4 und CYP3A5, die für den Metabolismus



von zahlreichen Arzneimitteln, z. B. Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporine, Tacrolimus), orale Kontrazeptiva und einige andere Antiepileptika (z. B. Carbamazepin), verantwortlich sind. Dies führt zu einem niedrigeren Plasmaspiegel dieser Arzneimittel (siehe Tabelle unten, in welcher die Ergebnisse mit anderen Antiepileptika zusammengefasst sind).

*In vitro* sind Oxcarbazepin und MHD schwache Induktoren der UDP-Glucuronyltransferasen (Wirkungen auf spezifische Enzyme dieser Gruppe sind nicht bekannt). Deshalb kann Oxcarbazepin und MHD *in vivo* eine geringe induzierende Wirkung auf den Metabolismus von Arzneimitteln haben, die hauptsächlich über Konjugation mit UDP-Glucuronyltransferasen eliminiert werden. Bei Beginn einer Behandlung mit Trileptal oder einer Dosisänderung, kann es 2 bis 3 Wochen dauern, um den neuen Induktionsspiegel zu erreichen.

Im Fall einer Beendigung der Behandlung mit Trileptal kann eine Dosisverringerung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel notwendig werden und sollte anhand eines klinischen Monitorings und/oder Monitorings der Plasmaspiegel entschieden werden. Es ist möglich, dass die Induktion schrittweise über 2 bis 3 Wochen nach Beendigung der Behandlung sinkt.

#### Hormonale Kontrazeptiva

Es wurde gezeigt, dass Trileptal Ethinyloestradiol und Levonorgestrel, die beiden Komponenten eines hormonalen Kontrazeptivums, beeinflusst. Die mittleren AUC-Werte von Ethinyloestradiol und Levonorgestrel wurden um 48-52 % bzw. 32-52 % erniedrigt. Deshalb kann die gleichzeitige Anwendung von Trileptal mit Kontrazeptiva diese möglicherweise unwirksam machen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollen andere zuverlässige Verhütungsmaßnahmen angewendet werden.

#### Enzymhemmung

Oxcarbazepin und MHD hemmen CYP2C19. Deshalb kann es bei der Verabreichung von hohen Dosen Trileptal gemeinsam mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Phenytoin), zu Interaktionen kommen. Die Phenytoin Plasmaspiegel stiegen um bis zu 40 % an bei Verabreichung von Trileptal in Dosierungen über 1200 mg/Tag (siehe nachfolgende Tabelle mit einer Zusammenfassung von Ergebnissen mit anderen Antikonvulsiva). In diesem Fall kann die Reduktion des gleichzeitig verabreichten Phenytoins erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

#### Antiepileptika und Enzym induzierende Arzneimittel

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Trileptal 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 Trileptal*

<b>Antiepileptikum gleichzeitige Gabe von</b>	<b>Einfluss von Trileptal auf die Antiepileptikum - Konzentration</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die MHD - Konzentration</b>
Carbamazepin	0-22 % Abnahme (30 % Zunahme von Carbamazepin- epoxid)	40 % Abnahme
Clobazam	nicht untersucht	kein Einfluss
Felbamat	nicht untersucht	kein Einfluss
Lamotrigin	keine Einfluss	kein Einfluss
Phenobarbital	14-15 % Zunahme	30-31 % Abnahme
Phenytoin	0-40 % Zunahme	29-35 % Abnahme
Valproinsäure	kein Einfluss	0-18 % Abnahme

Es konnte gezeigt werden, dass bei Erwachsenen starke Induktoren von Cytochrom P450 und/oder UGT (wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital die Plasma-/Serumspiegel von MHD erniedrigen

(29-49 %); bei Kindern zwischen 4 bis 12 Jahren, stieg die MHD-Clearance bei der Verabreichung einer dieser drei Enzym-induzierenden Arzneimittel im Vergleich zur Monotherapie um ca. 35 % an. Die gleichzeitige Behandlung mit Trileptal und Lamotrigin wurde mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen (Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen) in Verbindung gebracht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von einem oder mehreren Antiepileptika mit Trileptal, sollte Fall für Fall eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder ein Plasmaspiegelmonitoring in Betracht gezogen werden, besonders bei pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Lamotrigin behandelt werden.

Bei Trileptal wurde keine Autoinduktion beobachtet.

#### Andere Arzneimittelwechselwirkungen

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

Wechselwirkungen zwischen Oxcarbazepin und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOs) sind theoretisch möglich, aufgrund einer strukturellen Ähnlichkeit von Oxcarbazepin mit trizyklischen Antidepressiva.

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter und Maßnahmen zur Kontrazeption

Trileptal kann zum Versagen oraler Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG) enthalten, führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Daher sollte Frauen im gebärfähigen Alter angewiesen werden, während einer Trileptal Therapie hochwirksame Kontrazeptiva (bevorzugt nicht-hormonale Verhütungsmethoden, wie z. B. intrauterine Implantate) anzuwenden.

### Schwangerschaft

#### Risiko in Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Bei der behandelten Population wurde ein Anstieg von Missbildungen bei Mehrfachtherapie beobachtet, vor allem bei Mehrfachtherapie mit Valproat.

Weiters darf eine wirksame Behandlung mit Antiepileptika nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Erkrankung sowohl für die Mutter als auch den Feten nachteilig sein können.

#### Risiko im Zusammenhang mit Oxcarbazepin

Es liegen weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen vor (300-1000 Schwangerschaftsausgänge). Die Daten zu Oxcarbazepin im Zusammenhang mit kongenitalen Fehlbildungen sind jedoch begrenzt. Es gibt keine Zunahme der Gesamtrate an Missbildungen mit Trileptal im Vergleich zur Normalbevölkerung (2-3 %). Dennoch kann mit dieser Datenmenge ein moderates teratogenes Risiko nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Studienergebnisse zum Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft Oxcarbazepin ausgesetzt waren, sind widersprüchlich und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

Werden diese Daten in Betracht gezogen,

- soll bei Eintritt einer Schwangerschaft oder bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, die Anwendung dieses Arzneimittels nochmals sorgfältig bewertet werden. Hier sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verwendet werden und wann immer möglich sollte zumindest in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft eine Monotherapie vorgezogen werden.

- darf während einer Schwangerschaft eine effektiv antiepileptisch wirksame Oxcarbazepin-Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Erkrankung sowohl für die Mutter als auch für den Fötus nachteilig sein kann.

#### Monitoring und Prävention

Einige Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel, der möglicherweise an fötalen Missbildungen beteiligt ist, beitragen. Die ergänzende Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft wird daher empfohlen. Da die Wirksamkeit dieser ergänzenden Gabe nicht nachgewiesen ist, sollten Frauen, die eine ergänzende Behandlung mit Folsäure erhalten, eine vorbeugende pränatale Diagnostik angeboten werden.

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

#### Beim Neugeborenen

Bei Neugeborenen wurde über Blutgerinnungsstörungen durch Antiepileptika (hepatische Induktoren) berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte präventiv in den letzten Wochen der Schwangerschaft und beim Neugeborenen Vitamin K<sub>1</sub> gegeben werden.

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Es gibt keine Daten zur Fertilität beim Menschen.

Oxcarbazepin hat keinen Einfluss auf die Fertilität von Ratten. Die Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter bei weiblichen Ratten wurden bei MHD Dosen beobachtet, die vergleichbar sind mit denen beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Trileptal hat einen mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit, Maschinen zu fahren und zu benutzen.

Unter der Behandlung mit Trileptal wurden Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie, Diplopie, Verschwommensehen, Sehstörungen, Hyponatriämie und Bewusstseinsstrübung (für die vollständige Liste der Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) berichtet, besonders zu Behandlungsbeginn oder während Dosisanpassungen (häufiger während einer Dosissteigerung). Die Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mehr als 10 % der Patienten auftreten, sind Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Doppeltsehen, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit.

Das Sicherheitsprofil beruht auf mit Trileptal zusammenhängend eingestuften Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien. Weiter wurden klinisch relevante Berichte aus dem klinischen Monitoring und Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung berücksichtigt.

Nebenwirkungen werden nach MedDRA Organsystemklassen gelistet. Innerhalb jeder Organsystemklasse sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit gereiht, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt. Zusätzlich wird für jede Nebenwirkung die entsprechende Häufigkeitskategorie (entsprechend CIOMS III Klassifikation) hinzugefügt.

*sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ); *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); *selten* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); *sehr selten* ( $< 1/10.000$ ); *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*gelegentlich*: Leukopenie

*selten*: Knochenmarksdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie

*sehr selten*: Thrombozytopenie

### **Erkrankungen des Immunsystems**

*selten*: anaphylaktische Reaktionen

*sehr selten*: Überempfindlichkeit<sup>#</sup>

### **Endokrine Erkrankungen**

*häufig*: Gewichtszunahme

*gelegentlich*: Hypothyreose

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*häufig*: Hyponatriämie<sup>†</sup>

*selten*: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit Anzeichen und Symptomen einer Lethargie, Erbrechen, Schwindel, verringerte Serum (Blut) Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerz, geistige Verwirrung oder andere neurologischen Störungen.

### **Psychiatrische Erkrankungen**

*häufig*: Unruhe (z. B. Nervosität), Affektlabilität, Verwirrungszustände, Depression, Apathie

### **Erkrankungen des Nervensystems**

*sehr häufig*: Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindel

*häufig*: Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen (Amnesie), Sprechstörungen, (einschließlich Dysarthrie); häufiger während der Steigerung der Trileptal Dosis

### **Augenerkrankungen**

*sehr häufig*: Doppeltsehen

*häufig*: Verschwommensehen, Sehstörungen

### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

*häufig*: Schwindel

### **Herzerkrankungen**

*sehr selten*: AV-Block, Arrhythmien

## **Gefäßerkrankungen**

*gelegentlich:* Hypertonie

## **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

*sehr häufig:* Erbrechen, Übelkeit

*häufig:* Diarrhoe, Bauchschmerz, Verstopfung

*sehr selten:* Pankreatitis und/oder Anstieg von Lipase und/oder Amylase

## **Leber- und Gallenerkrankungen**

*sehr selten:* Hepatitis

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

*häufig:* Ausschlag, Alopezie, Akne

*gelegentlich:* Urtikaria

*selten:* Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akutes, generalisiertes, pustulöses Exanthem (AGEP)

*sehr selten:* Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell's Syndrom), Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4)

## **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

*selten:* Bei Patienten, die mit Trileptal über lange Zeit behandelt wurden, gibt es Berichte über verminderte Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen. Der Mechanismus durch den Trileptal den Knochenmetabolismus beeinflusst, wurde nicht identifiziert.

*sehr selten:* systemischer Lupus erythematodes

## **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*sehr häufig:* Müdigkeit

*häufig:* Schwächegefühl

## **Untersuchungen**

*gelegentlich:* Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatase

*selten:* Abfall von T4 (mit unklarer klinischer Signifikanz)

## **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

*gelegentlich:* Sturz

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#Überempfindlichkeit (einschließlich solcher, die mehrere Organe betreffen), charakterisiert durch Symptome wie Hautausschlag, Fieber. Auch andere Organe oder Systeme können betroffen sein, wie Blut und Lymphsystem (z. B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Lymphknotenschwellung, Milzschwellung), Leber (Hepatitis, Leberfunktionswerte außerhalb der Norm), Muskeln 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.

† Serumnatriumspiegel unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Trileptal behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In den meisten Fällen verläuft die Hyponatriämie asymptomatisch und eine Anpassung der Therapie ist nicht erforderlich.

Sehr selten entwickelt sich eine Hyponatriämie während der Trileptal Behandlung mit Anzeichen und Symptomen wie Krämpfe, Enzephalopathie, Bewusstseinsstrübung, Verwirrung (siehe auch **Erkrankungen des Nervensystems** für weitere Nebenwirkungen), Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), Hypothyreose, Erbrechen und Übelkeit. Niedrige Serumnatriumspiegel treten im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Trileptal Behandlungsmonate auf, obwohl es auch Patienten gab, bei welchen sich

Serumnatriumspiegel < 125 mmol/l erst nach mehr als einem Jahr nach Therapiebeginn entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Pädiatrische Bevölkerung

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es wurde über einzelne Fälle von Überdosierung berichtet. Die maximale eingenommene Dosis betrug etwa 48.000 mg.

#### Symptome

Flüssigkeit- und Elektrolythaushalt: Hyponatriämie

Augenerkrankungen: Doppeltsehen, Miosis, Verschwommensehen

Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Müdigkeit

Untersuchungen: Verminderung der Atemfrequenz, QTc-Verlängerung

Erkrankungen des Nervensystems: Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Ataxie, Nystagmus, Tremor,

Störungen der Koordination (abnormale Koordination), Konzentrationsschwäche, Krampfanfall,

Kopfschmerz, Koma, Bewusstlosigkeit, Dyskinesie

Psychiatrische Erkrankungen: Aggression, Agitation, Verwirrtheit

Gefäßerkrankungen: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Atemnot

#### Behandlung der Symptome

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Nach Bedarf sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung angewendet 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

#### Pharmakodynamische Effekte

Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten MHD (s. Abschnitt 5.2). Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und MHD hauptsächlich auf der Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht, was zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, einer Hemmung repetitiver neuronaler Entladung und einer Verminderung

der Ausbreitung von synaptischen Impulsen führt. Zusätzlich kann auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und eine Modulation der spannungsaktivierten Kalziumkanäle zu der antikonvulsiven Wirkung beitragen. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen mit Neurotransmittern im Gehirn oder mit Modulatorrezeptoren festgestellt.

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 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 MHD behandelt wurden.

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 (0-1). In der Altersgruppe 13 bis 19 Jahre ( $n = 152$ ) veränderte sich die Anzahl der Anfälle von 1 (1-32) auf 0 (0-3). 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 aus den 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).

#### Pädiatrische Bevölkerung

Zwei randomisierte, raterblinde, 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 < 6 Jahre alt) durchgeführt. 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 ( $\geq 6$  Jahre). In einigen Studien bei jüngeren Kindern (< 4 Jahre) und älteren Kindern ( $\geq 4$  Jahre) wurde jedoch ein  $\geq 5$ -facher Unterschied im Anteil der Patienten mit Krämpfen (7,9 % gegenüber 1,0 %) und im Status epilepticus (5 % gegenüber 1 %) beobachtet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

Bei nüchternen männlichen Probanden betrug nach einer Einzeldosis von 600 mg Trileptal als Suspension die mittlere  $C_{max}$  von MHD 24,9  $\mu\text{mol/l}$  mit einer  $t_{max}$  von 6 Stunden.

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

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

### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von MHD beträgt 49 Liter.

MHD wird zu ca. 40 % an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Eiweißbindung war im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Oxcarbazepin und MHD werden nicht an Alpha1-saures Glycoprotein gebunden.

Oxcarbazepin und MHD passieren die Plazenta. In einem Fall wurden beim Neugeborenen und der Mutter ähnliche Plasmaspiegel von MHD gefunden.

### Biotransformation

Oxcarbazepin wird in der Leber rasch durch Enzyme des Cytosols zu MHD reduziert, welches in erster Linie für die pharmakologische Wirkung von Trileptal verantwortlich ist. MHD wird durch Konjugation mit Glucuronsäure 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 Niere ausgeschieden werden. Über 95 % der Dosis erscheinen im Urin, von denen weniger als 1 % unverändertes Oxcarbazepin sind. Die Ausscheidung mit dem Stuhl beträgt weniger als 4 % der verabreichten Dosis. Ca. 80 % der Dosis werden entweder als Glucuronide von MHD (49 %) oder als unverändertes MHD (27 %) im 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  $9,3 \pm 1,8$  Stunden.

### Dosislinearität

Die Plasmakonzentrationen von MHD erreichen bei Patienten nach zweimal täglicher Gabe von Trileptal innerhalb von 2-3 Tagen den Steady-State. Die Pharmakokinetik von MHD im Steady-State ist linear und zeigt im Dosisbereich von 300 bis 2400 mg/Tag Dosisproportionalität.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Oxcarbazepin und MHD wurden an gesunden Probanden und an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nach Einmalgabe von 900 mg untersucht. Geringe bis mittelschwere Leberinsuffizienz beeinflusste die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin und MHD nicht. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde Trileptal 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 Trileptal verlängert sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) die Eliminationshalbwertszeit von MHD um 60-90 % (16 bis 19 Stunden) mit einer Verdoppelung der AUC im Vergleich zu Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion (10 Stunden).

#### *Kinder*

Die Pharmakokinetik von Trileptal bei pädiatrischen Patienten wurde in klinischen Prüfungen in Dosierungen zwischen 10-60 mg/kg/Tag untersucht. Die Gewicht-angepasste MHD-Clearance sinkt, wenn sich das steigende Alter und Gewicht dem Erwachsener nähert. Die mittlere Gewicht-angepasste Clearance bei Kindern zwischen 4-12 Jahren ist ca. 40 % höher als bei Erwachsenen. Deshalb kann bei diesen Kindern mit einer MHD-Exposition von ungefähr zwei Drittel einer bei mit einer ähnlichen Gewicht-angepassten Dosis behandelten Erwachsenen, gerechnet werden. Da das Körpergewicht steigt, kann bei Patienten ab



13 Jahren und älter mit einer den Erwachsenen entsprechenden Gewicht-angepassten MHD-Clearance gerechnet werden.

#### 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 Trileptal waren bei älteren Probanden (Alter 60-82 Jahre) die maximalen Plasmaspiegel 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 bei Kindern, Erwachsenen oder älteren Patienten nicht beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe wurden bei Ratten Anzeichen von Nierentoxizität gefunden, nicht jedoch bei Hunden und Mäusen.

#### Immunotoxizität

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

#### Mutagenität

Oxcarbazepin erhöhte die Mutationsfrequenzen bei einem der fünf Bakterienstämme in einem Ames-Test *in vitro* ohne metabolische Aktivierung. Oxcarbazepin und MDH bewirkten *in vitro* eine Erhöhung der Chromosomenaberrationen und/oder Polyploidie im ‚Chinese Hamster Ovary cells‘ Assay ohne metabolische Aktivierung. Der Ames-Test von MHD war negativ. In V78 Chinese Hamster Cells wurde *in vitro* keine mutagene oder clastogene Aktivität für Oxcarbazepin oder MDH gefunden. Oxcarbazepin und MDH waren beide negativ hinsichtlich clastogener oder aneugenischer Effekte (Mikronukleus Bildung) in einem *in vivo* Ratten Knochenmarks-Assay.

#### Reproduktionstoxizität

Bei einer oralen Oxcarbazepin Dosis von 150 mg/kg/Tag, bei der es keine Sicherheitsmarge gibt, wurde die Fertilität von Ratten beider Geschlechter nicht beeinflusst. Unterbrechung des Östrus-Zyklus und eine verminderte Anzahl an Gelbkörpern, Einnistungen und lebenden Embryonen wurden bei den weiblichen Tieren bei einer MHD Dosis vergleichbar mit der beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitt 4.6)

In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität zeigten sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, Befunde wie eine Zunahme der embryonalen/fötalen Mortalität und/oder eine gewisse Verzögerung des prä- und/oder postnatalen Wachstums der Nachkommenschaft. In einer der acht Studien zur embryonalen/fötalen Toxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder MHD durchgeführt wurden, trat bei Ratten in Dosen, die ebenfalls für das Muttertier toxisch waren, eine Zunahme von fötalen Missbildungen auf (siehe Abschnitt 4.6).

## Karzinogenität

In Studien zur Kanzerogenität wurden bei behandelten Tieren Tumore der Leber (bei Ratten und Mäusen), Hodentumore und Granularzelltumore des weiblichen Genitaltrakts (bei Ratten) induziert. Das Auftreten von Lebertumoren war höchstwahrscheinlich eine Folge der Induktion von mikrosomalen Enzymen der Leber; diese Induktion ist bei mit Trileptal behandelten Patienten nur schwach ausgeprägt oder fehlt, obwohl sie nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Die Hodentumore können durch die erhöhte Konzentration an luteinisierendem Hormon induziert worden sein. Da eine derartige Zunahme beim Menschen fehlt, werden diese Tumore als klinisch nicht relevant beurteilt. In einer Studie zur Kanzerogenität mit MHD an Ratten wurde eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz von Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (Zervix und Vagina) beobachtet. Diese Wirkungen traten bei Dosierungen vergleichbar mit der antizipierten klinischen Exposition auf. Der Mechanismus für die Entwicklung dieser Tumore wurde noch nicht vollkommen aufgeklärt, könnte aber in Hinsicht auf die erhöhten Estradiolspiegel spezifisch für die Ratte sein. Deshalb ist die klinische Relevanz dieser Tumore unklar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Propyl-para-hydroxybenzoat (E216), Saccharin-Natrium, Sorbinsäure (E200), Macrogol-400-stearat, Methyl-para-hydroxybenzoat (E218), Gelbe-Pflaumen-Zitronen-Aroma (enthält Ethanol), Ascorbinsäure (E300), Cellulose dispergierbar (enthält mikrokristalline Cellulose und Carmellose Natrium), Propylenglycol (E1520), Sorbitol (E420) Lösung 70 % (nicht kristallisierend), gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Innerhalb von 7 Wochen nach dem ersten Öffnen der Flasche verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflaschen (Klasse III) mit 250 ml Suspension zum Einnehmen. Die Flaschen besitzen einen kindergesicherten Verschluss und sind im Karton zusammen mit einer 10 ml Polypropylen Applikationsspritze und einem aufsetzbaren Adapter für die Flasche verpackt.

Packungsgröße: 1 Flasche

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-24351

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.02.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.10.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

03.2023

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig