

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Trileptal 150 mg Filmtabletten

Trileptal 300 mg Filmtabletten

Trileptal 600 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Trileptal 150 mg Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 150 mg Oxcarbazepin

Trileptal 300 mg Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 300 mg Oxcarbazepin

Trileptal 600 mg Filmtabletten:

1 Filmtablette enthält 600 mg Oxcarbazepin

Zu Hilfsstoffen siehe Abschnitt 6.1 „Hilfsstoffe“

3. Darreichungsform

Filmtablette

Ovale Tablette mit Bruchrillen auf beiden Seiten

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, Art und Dauer der Anwendung

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 abzusetzenden Antiepileptikums/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 anderen Antiepileptikums/der anderen Antiepileptika gesenkt und/oder die Dosis von Trileptal langsamer erhöht werden.

Trileptal kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Tabletten besitzen Bruchrillen und können in zwei Hälften gebrochen werden, um dem Patienten die Einnahme zu erleichtern.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen gelten für alle Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (s. Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Eine Plasmaspiegelbestimmung zur Optimierung der Trileptal-Behandlung ist nicht notwendig.

Erwachsene

Monotherapie

Die Behandlung mit Trileptal kann mit einer Tagesdosis von 600 mg (8-10 mg/kg/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden. Die Tagesdosis kann in Abständen von 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 Monotherapiestudien an bisher nicht mit Antiepileptika behandelten Patienten haben die Wirksamkeit einer Tagesdosis von 1200 mg gezeigt; bei therapierefraktären Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Monotherapie mit Trileptal umgestellt wurden, erwies sich eine Tagesdosis von 2400 mg als wirksam.

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

Kombinationstherapie

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

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 Dosisverringerung der anderen gleichzeitig gegebenen Antiepileptika tolerierten, hauptsächlich wegen zentralnervöser Nebenwirkungen.

Tagesdosen über 2400 mg wurden nicht systematisch in klinischen Studien untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“). Bei Patienten mit Hyponatriämierisiko siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Kinder

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. In der Kombinationstherapie wurden therapeutische Erfolge mit einer mittleren Erhaltungsdosis von etwa 30 mg/kg/Tag erzielt. Die Tagesdosis kann in Abständen von 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 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Trileptal wird zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter empfohlen. Sicherheitsdaten liegen für Kinder ab 2 Jahren vor.

Die oben aufgeführten Dosierungsempfehlungen beruhen auf den in klinischen Studien verwendeten Dosen in allen Altersgruppen. Wo angezeigt, können jedoch auch niedrigere Anfangsdosen verwendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Untersuchungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor (s. Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der anderen Inhaltsstoffe.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 (s. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch bei Patienten ohne Überempfindlichkeit auf Carbamazepin in der Vorgeschichte auftreten. Grundsätzlich sollte Trileptal bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) sofort abgesetzt werden.

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 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 (s. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). 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.

Obwohl aus den klinischen Studien keine Hinweise dafür vorliegen, dass es unter Oxcarbazepin zu einer Beeinträchtigung der Reizleitung am Herzen kommen kann, sollten aus theoretischen Erwägungen Patienten mit vorbestehender Störung der Reizleitung (z. B. AV-Block, Arrhythmien) sorgfältig überwacht werden.

Es wurde über Einzelfälle von Hepatitis berichtet, die sich in den meisten Fällen hinreichend rückbildete. Wenn ein Verdacht auf eine Leberschädigung besteht, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von Trileptal in Betracht gezogen werden.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzymhemmung

An menschlichen Leberzellmikrosomen wurde die Wirkung von Oxcarbazepin auf die wichtigsten Enzyme des Cytochrom-P450-Komplexes, die für den Metabolismus anderer Arzneimittel verantwortlich sind, untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Oxcarbazepin und sein pharmakologisch aktiver Metabolit (das Monohydroxyderivat MHD) CYP2C19 hemmen. Daher können möglicherweise Wechselwirkungen auftreten, wenn hohe Dosen Trileptal zusammen mit Arzneimitteln verabreicht werden, die von CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, siehe unten). Bei manchen Patienten, die gleichzeitig mit Trileptal und Arzneimitteln, die von CYP2C19 metabolisiert werden, behandelt werden, kann eine Verringerung der Dosis der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel notwendig werden. Kaum oder wenig gehemmt werden durch Oxcarbazepin oder MHD die folgenden Enzyme des Cytochrom-P450-Komplexes in menschlichen Leberzellmikrosomen: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 und CYP4A11.

Enzyminduktion

Oxcarbazepin und MHD induzieren *in vitro* und *in vivo* die Cytochrome CYP3A4 und CYP3A5, die für den Metabolismus von Kalziumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ, von oralen Kontrazeptiva und Antiepileptika (z. B. Carbamazepin) verantwortlich sind. Dies führt zu einem niedrigeren Plasmaspiegel dieser Arzneimittel (siehe unten).

In vitro induziert MHD nur schwach die UDP-Glukuronyltransferase (UDPGT), daher ist es *in vivo* unwahrscheinlich, dass Arzneimittel beeinflusst werden, die hauptsächlich durch Konjugation mittels UDP-Glukuronyltransferasen eliminiert werden (z. B. Valproinsäure, Lamotrigin). Trotz des schwachen Induktionspotentials von Oxcarbazepin und MHD ist bei Arz-

neimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A4 oder durch Konjugation über UDPGT metabolisiert werden, möglicherweise eine Dosiserhöhung notwendig. Bei der Beendigung der Behandlung mit Trileptal kann eine Dosisverringerung der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel notwendig werden.

Studien an menschlichen Leberzellen zur Enzyminduktion zeigten, dass Isoenzyme der CYP2B- und CYP3A4-Untergruppe schwach durch Oxcarbazepin und MHD induziert werden. Das Induktionspotential von Oxcarbazepin und MHD auf andere CYP-Isoenzyme ist nicht bekannt.

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika

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 untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen anderen Antiepileptika und Trileptal

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

In vivo stiegen die Phenytoin-Plasmaspiegel um bis zu 40 %, wenn Trileptal in Dosen über 1200 mg/Tag gegeben wurde. Daher kann eine Verminderung der Phenytoin-Dosis notwendig werden, wenn bei Kombinationstherapie Trileptal in Dosen über 1200 mg/Tag gegeben wird. Der Anstieg der Phenobarbital-Spiegel unter Trileptal ist jedoch nur gering (15 %).

Es konnte gezeigt werden, dass starke Induktoren von Cytochrom P450 wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital die Plasmaspiegel von MHD erniedrigen (29-40 %).

Bei Trileptal wurde keine Autoinduktion beobachtet.

Hormonale Kontrazeptiva

Es wurde gezeigt, dass Trileptal Ethinylöstradiol und Levonorgestrel, die beiden Komponenten eines hormonalen Kontrazeptivums, beeinflusst. Die mittleren AUC-Werte von Ethinylöstradiol und Levonorgestrel wurden um 48-52 % bzw. 32-52 % erniedrigt. Mit anderen oralen oder implantierbaren Kontrazeptiva wurden keine Studien durchgeführt. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Trileptal und hormonalen Kontrazeptiva diese unwirksam machen (s. Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kalziumantagonisten

Nach wiederholter gemeinsamer Gabe mit Trileptal waren die AUC-Werte von Felodipin um 28 % erniedrigt. Jedoch blieben die Plasmaspiegel im empfohlenen therapeutischen Bereich.

Verapamil verursachte eine Erniedrigung der Plasmaspiegel von MHD um 20 %. Diese Erniedrigung der Plasmaspiegel von MHD wird als klinisch nicht relevant betrachtet.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Cimetidin, Erythromycin und Dextropropoxyphen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von MHD, während Vioxx geringfügige Änderungen der Plasmaspiegel von MHD hervorrief (etwa 10 % Erhöhung nach wiederholter gleichzeitiger Gabe). Untersuchungen mit Warfarin ergaben weder nach Einzel- noch nach Mehrfachgabe Anzeichen einer Wechselwirkung.

Aus theoretischen Erwägungen (strukturelle Ähnlichkeit zu trizyklischen Antidepressiva) wird die Anwendung von Trileptal zusammen mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren) nicht empfohlen.

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

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung während der Schwangerschaft

Befunde aus einer begrenzten Zahl von Schwangerschaften ergaben Hinweise, dass Oxcarbazepin bei Gabe während der Schwangerschaft zu Fehlbildungen (z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte) führen kann. Bei Eintritt einer Schwangerschaft während der Therapie mit Trileptal oder wenn die Notwendigkeit einer Behandlung mit Trileptal während der Schwangerschaft entsteht, muss der Nutzen des Arzneimittels sorgfältig gegen das mögliche Risiko fötaler Missbildungen abgewogen werden. Dies ist besonders wichtig in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft. Hier sollte die niedrigste anfallskonrollierende Dosis verwendet werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Trileptal, wenn immer möglich, als Monotherapie eingesetzt werden. Die Patientinnen sollten über das möglicherweise erhöhte Risiko von Fehlbildungen aufgeklärt und ihnen die Möglichkeit der Pränataldiagnostik angeboten werden.

In Tierstudien zeigte sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, eine Zunahme der embryonalen Mortalität, eine Verzögerung des Wachstums und Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

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.

Bei Neugeborenen wurde über Blutgerinnungsstörungen durch Antiepileptika berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte präventiv in den letzten Wochen der Schwangerschaft und beim Neugeborenen Vitamin K₁ gegeben werden.

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) passieren die Plazenta. In einem Fall wurden beim Neugeborenen und der Mutter ähnliche Plasmaspiegel von MHD gefunden.

Anwendung während der Stillzeit

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) treten beim Menschen in die Muttermilch über. Für beide wurde zwischen den Konzentrationen in Milch und in Plasma ein Verhältnis von 0,5 gefunden. Die Auswirkungen auf den Säugling, der Trileptal auf diesem Wege aufnimmt, sind nicht bekannt. Daher darf während der Behandlung mit Trileptal nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit Trileptal wurden Schwindel und Schläfrigkeit beobachtet. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten zum Autofahren oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil nach Organsystemen basiert auf Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien. Darüber hinaus wurden klinisch relevante Berichte aus dem klinischen Monitoring und Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung berücksichtigt.

Schätzung der Häufigkeiten¹:

sehr häufig: $\geq 10\%$;

häufig: $\geq 1\% - < 10\%$;

gelegentlich: $\geq 0,1\% - < 1\%$;

selten: $\geq 0,01\% - < 0,1\%$;

in Einzelfällen: $< 0,01\%$

Körper insgesamt

Sehr häufig: Müdigkeit

Häufig: Schwächegefühl

In Einzelfällen: Angioödem, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen (charakterisiert durch Symptome wie Exanthem, Fieber, Lymphknotenschwellung, Leberfunktionswerte außerhalb der Norm, Eosinophilie, Gelenkschmerzen).

¹ entsprechend der CIOMS III Klassifikation

Zentralnervensystem/Psych

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerz, Schläfrigkeit

Häufig: Unruhe, Gedächtnisstörungen (Amnesie), Apathie, Ataxie, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, depressive Verstimmungen, gefühlsmäßige Labilität (z. B. Nervosität), Nystagmus, Tremor.

Herz- und Kreislaufsystem

In Einzelfällen: Arrhythmien (z. B. AV-Block).

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerz.

Blut- und Lymphsystem

Gelegentlich: Leukopenie

In Einzelfällen: Thrombozytopenie.

Leber

Gelegentlich: Anstieg der Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase

In Einzelfällen: Hepatitis.

Stoffwechsel und Ernährung

Häufig: Hyponatriämie

In Einzelfällen: Hyponatriämie mit klinischen Symptomen wie epileptischen Anfällen, Verwirrtheit, Bewusstseinstörung, Enzephalopathie (vgl. auch weitere Nebenwirkungen unter Zentralnervensystem/Psych), Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), Erbrechen, Übelkeit.

Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Akne, Alopezie, Exanthem

Gelegentlich: Urtikaria

In Einzelfällen: Stevens-Johnson-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes.

Wahrnehmung

Sehr häufig: Doppeltsehen

Häufig: Schwindel, Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen).

4.9 Überdosierung

Es wurde über einzelne Fälle von Überdosierung berichtet. Die maximale eingenommene Dosis betrug etwa 24.000 mg. Alle Patienten erholten sich nach symptomatischer Behandlung. Symptome einer Überdosierung sind unter anderem Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Hyponatriämie, Ataxie und Nystagmus. 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

Antiepileptikum/ATC-Code: N03AF02

Pharmakodynamische Effekte

Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten MHD (s. Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften - Biotransformation“). Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und MHD hauptsächlich auf einer Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht, was zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, einer Hemmung hochfrequenter neuronaler Aktivität und einer Verminderung der Ausbreitung von postsynaptischen Impulsen führt. Zusätzlich kann auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und eine Modulation der spannungsaktivierten Kalziumkanäle zu der antikonvulsiven Wirkung der Substanzen beitragen. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen mit Neurotransmitter-Rezeptoren oder anderen Rezeptoren im Gehirn beobachtet.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften*Resorption*

Nach oraler Gabe von Trileptal 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 die mittlere C_{max} von MHD 34 $\mu\text{mol/l}$ mit einer t_{max} von 4,5 Stunden.

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

Die Nahrung hat keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Oxcarbazepin, daher 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 Serumproteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Eiweißbindung war im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Oxcarbazepin und MHD werden nicht an Alpha1-Acid Glykoprotein gebunden.

Biotransformation

Oxcarbazepin wird in der Leber rasch durch Enzyme des Zytosols zu MHD reduziert, welches in erster Linie für die pharmakologische Wirkung von Trileptal verantwortlich ist. MHD wird durch Konjugation mit Glukuronsäure weitermetabolisiert. 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 Glukuronide 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. Eine geringe bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion 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) im Vergleich zu Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion (10 Stunden) und es kommt zu einer Verdoppelung der AUC bei diesen Patienten.

Kinder

Nach Einmalgabe von 5 bzw. 15 mg/kg Trileptal waren die dosiskorrigierten Werte der AUC von MHD bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren um 30 % niedriger als bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren. Im allgemeinen ist bei Kindern mit normaler Nierenfunktion die renale Clearance von MHD (bezogen auf das Körpergewicht) höher als bei Erwachsenen. Bei Kindern wird eine um 10 bis 50 % verringerte Eliminationshalbwertszeit von MHD (5 bis 9 Stunden) im Vergleich zu Erwachsenen (10 Stunden) beobachtet.

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 präklinischen Daten aus den Studien mit Oxcarbazepin und dem pharmakologisch aktiven Metaboliten, dem Monohydroxyderivat (MHD), zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für die Anwendung am Menschen. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden bei Ratten Hinweise auf Nierentoxizität gefunden, nicht jedoch bei Hunden und Mäusen. Da es keine Berichte über derartige Veränderungen bei Patienten gibt, bleibt die klinische Relevanz dieser Befunde an Ratten ungewiss.

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

In Tierstudien zeigten sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, Befunde wie eine Zunahme der embryonalen Mortalität und eine gewisse Verzögerung des prä- und/oder postnatalen Wachstums. In einer der acht Studien zur Embryotoxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder mit dem pharmakologisch aktiven Metaboliten (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 „Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit“).

In Studien zur Kanzerogenität wurden bei behandelten Tieren Tumoren der Leber (bei Ratten und Mäusen), Hodentumoren und Granularzelltumoren 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 Hodentumoren können durch die erhöhte Konzentrationen an luteinisierendem Hormon induziert worden sein. Da eine derartige Zunahme beim Menschen fehlt, werden diese Tumoren als klinisch nicht relevant beurteilt. In einer Studie an Ratten wurde eine geringfügige Zunahme der Zahl von Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Tumoren in der Vagina und Zervix von Ratten ist derzeit unbekannt. Es wird angenommen, dass sie östrogen-



Trileptal 150 mg/ - 300 mg/ - 600 mg

abhängig, spezifisch für die Ratte und für die klinische Anwendung von Oxcarbazepin nicht relevant sind. Studien wurden eingeleitet, um diesen vermuteten Mechanismus zu klären.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Kern:

Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Crospovidon, Magnesiumstearat.

Film:

Hypromellose, Macrogol 8000, Eisenoxidhydrat (E 172), Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC/PE/PVDC und Aluminiumfolie zu je 10 Filmtabletten

Originalpackungen mit 50, 100 und 200 Filmtabletten

Anstaltspackungen

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Name/Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0

8. Zulassungsnummern

Trileptal 150 mg Filmtabletten: 51139.00.00

Trileptal 300 mg Filmtabletten: 51139.01.00

Trileptal 600 mg Filmtabletten: 51139.02.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19.07.2001

10. Stand der Information

März 2000

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Februar 2002

EURIM
PHARM

Trileptal 150 mg/ - 300 mg/ - 600 mg

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.