

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 150 mg Filmtabletten

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 300 mg Filmtabletten

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Oxcarbazepin.

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Oxcarbazepin.

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 600 mg Oxcarbazepin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten sind länglich geformt, von hellbrauner Farbe und haben je Tablettenstärke eine unterschiedliche Größe und Prägung:

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 150 mg Filmtabletten haben die Maße 5,5 x 11 mm und tragen die Markierung „OX/150“ auf einer und „G/G“ auf der anderen Seite.

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 300 mg Filmtabletten haben die Maße 6,5 x 15 mm und tragen die Markierung „OX/300“ auf einer und „G/G“ auf der anderen Seite.

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten haben die Maße 8,0 x 18,5 mm und tragen die Markierung „OX/600“ auf einer und „G/G“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Entscheidung zur Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Wirkstoffen sollten Patienten han-chinesischer oder thailändischer Abstammung auf die Genvariante HLA-B*1502 hin untersucht werden, wenn dies irgendwie möglich ist. Dieses Allel ist ein starker Prädiktor für das Risiko des Auftretens des Stevens-Johnson-Syndroms bei einer Behandlung mit Carbamazepin (siehe Hinweise zu Gentests und Hautreaktionen in Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Mono- und Kombinationstherapie mit Oxcarbazepin kann bereits mit einer klinisch wirksamen Dosis begonnen werden, die auf 2 Einzelgaben verteilt wird. Die Dosierung kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie gesteigert werden. Wenn andere Antiepileptika durch Oxcarba-

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

zepin ersetzt werden sollen, ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums/der abzusetzenden Antiepileptika zu 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 Oxcarbazepin-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 Tagesdosis von 600 mg (8-10 mg Oxcarbazepin/kg Körpergewicht [KG]/Tag), verteilt auf 2 Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis

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

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

Empfohlene Maximaldosis

Unter kontrollierten stationären Bedingungen konnte die Tagesdosis innerhalb von 48 Stunden auf 2.400 mg Oxcarbazepin gesteigert werden.

Kombinationstherapie

Empfohlene Anfangsdosis

Die Behandlung mit Oxcarbazepin sollte mit einer Tagesdosis von 600 mg (8-10 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag), verteilt auf 2 Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis

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

Empfohlene Maximaldosis

Tagesdosen von 600-2.400 mg erwiesen sich in einer kontrollierten Studie in der Kombinationstherapie als wirksam, wobei die meisten Patienten, hauptsächlich wegen zentralnervöser Nebenwirkungen, eine Tagesdosis von 2.400 mg nicht ohne eine Dosisverringerung der anderen gleichzeitig gegebenen Antiepileptika tolerierten.

Tagesdosen über 2.400 mg wurden nicht systematisch in klinischen Studien untersucht.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Kinder und Jugendliche

Empfohlene Anfangsdosis

Bei Mono- und Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit einer Dosis von 8-10 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag, verteilt auf 2 Einzeldosen, begonnen werden.

Erhaltungsdosis

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

Empfohlene Maximaldosis

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

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

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

Art der Anwendung

Die Tabletten besitzen Bruchkerben und können in zwei Teile geteilt werden, um dem Patienten die Einnahme zu erleichtern, aber nicht, um zwei gleiche Dosen zu erhalten. Für Kinder, die keine Tabletten schlucken können, oder falls die benötigte Dosierung nicht in Tablettenform verabreicht werden kann, stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Über allergische Reaktionen vom Soforttyp (Typ I), einschließlich Rash (flüchtige Hautrötung), Pruritus, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Reaktionen, wurde nach Markteinführung berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme im Bereich des Larynx, der Glottis, der Lippen und der Augenlider wurden sowohl nach Ersteinnahme als auch im weiteren Verlauf der Therapie mit 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 (auch bei Behandlung mit Oxcarbazepin) 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 betreffen (siehe Abschnitt 4.8). Grundsätzlich sollte Oxcarbazepin bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sofort abgesetzt werden.

Dermatologische Reaktionen

Sehr selten wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von Oxcarbazepin Filmtabletten über schwere Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme, berichtet. Bei Patienten mit schweren Hautreaktionen kann eine stationäre Behandlung erforderlich sein, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich sein und sehr selten zum Tode führen können.

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Schwere Hautreaktionen im Zusammenhang mit Oxcarbazepin Filmtabletten wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Im Median traten die ersten Symptome nach 19 Tagen auf. In einzelnen Fällen traten nach erneuter Einnahme von Oxcarbazepin Filmtabletten erneut schwere Hautreaktionen auf.

Bei Patienten, die unter Therapie mit Oxcarbazepin Filmtabletten eine Hautreaktion entwickeln, sollte umgehend eine Untersuchung erfolgen und Oxcarbazepin sollte sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Ausschlag ist eindeutig nicht medikamentenbedingt. Falls Oxcarbazepin Filmtabletten abgesetzt werden, sollte zur Anfallsprophylaxe evtl. ein anderes Antiepileptikum verabreicht werden. Auf die erneute Gabe von Oxcarbazepin Filmtabletten sollte verzichtet werden, falls die Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Allel HLA-A*3101 – Personen europäischer und japanischer Abstammung

Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass das Allel HLA-A*3101 bei Personen mit europäischer Abstammung sowie bei Japanern mit einem erhöhten Risiko von Carbamazepin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Haut assoziiert ist, z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittelexanthem.

Die Häufigkeit des HLA-A*3101-Allels zeigt starke Variationen zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen. Das Allel HLA-A*3101 hat eine Prävalenz von 2 % bis 5 % bei der europäischen Bevölkerung und von etwa 10 % bei der japanischen Bevölkerung.

Das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko Carbamazepin-induzierter Hautreaktionen (in den meisten Fällen von geringerem Schweregrad) von 5,0 % bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann.

Allel HLA-A*3101 – Andere Bevölkerungsgruppen

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

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

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandter Wirkstoffe vor.

Ist bei Patienten europäischer oder japanischer Herkunft bekannt, dass sie das Allel HLA-A*3101 tragen, kann die Anwendung von Carbamazepin oder chemisch verwandter Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen größer ist als das Risiko.

Allel HLA-B*1502 bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen

Es wurde nachgewiesen, dass das Vorhandensein des Allels HLA-B*1502 bei Personen, die von Han-Chinesen oder Thailändern abstammen, stark mit dem Risiko des Auftretens schwerer Hautreaktionen, und zwar des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS)/der toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN), verbunden ist, wenn sie mit Carbamazepin behandelt werden. Die chemische Struktur von Oxcarbazepin ähnelt der von Carbamazepin, so dass die Möglichkeit besteht, dass Patienten, die das Allel HLA-B*1502 tragen, auch bei der Behandlung mit Oxcarbazepin das Risiko eines SJS/TEN aufweisen. Es liegen Daten vor, die bei Oxcarbazepin auf einen solchen Zusammenhang hindeuten. Die Prävalenz von Trägern des HLA-B*1502-Allels beträgt bei den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen und der Thailänder etwa 10 %. Diese Personen sollten vor Beginn der Therapie mit Carbamazepin oder einem chemisch verwandten Wirkstoff auf dieses Allel hin untersucht werden, wann immer dies möglich ist.

Werden Patienten mit entsprechender Abstammung positiv auf das Allel HLA-B*1502 getestet, kann die Anwendung von Oxcarbazepin in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen höher ist als das Risiko.

Aufgrund der Prävalenz dieses Allels bei anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) ist in Erwägung zu ziehen, Patienten aus besonders gefährdeten ethnischen Gruppen genetisch auf das Vorhandensein des Allels HLA-B*1502 zu testen.

Bei getesteten Personen mit beispielsweise europäischer, afrikanischer und lateinamerikanischer Herkunft sowie bei Japanern und Koreanern ist die Prävalenz des Allels HLA-B*1502 zu vernachlässigen (< 1 %).

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

Grenzen des genetischen Screenings

Das genetische Screening darf kein Ersatz für entsprechende klinische Vigilanz und adäquates Patientenmanagement sein, da viele asiatische Patienten, die Träger des HLA-B*1502-Allels sind und mit 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

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

bezüglich des Risikos für SJS, TEN, DRESS, AGEP oder makulopapulösen Ausschlag. Inwiefern andere Faktoren, wie Dosis des Antiepileptikums, Compliance, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen sowie das Ausmaß der dermatologischen Kontrolle, das Auftreten dieser schwerwiegenden unerwünschten Hautreaktionen und der damit verbundenen Erkrankungen begünstigen, ist noch nicht untersucht.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

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

Risiko für die Exazerbation von Krampfanfällen

In Zusammenhang mit der Anwendung von 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. Die Erfahrungen aus den klinischen Studien zeigen, dass sich die Serum-Natrium-Konzentrationen normalisieren, wenn die Oxcarbazepin-Dosis verringert, Oxcarbazepin abgesetzt oder der Patient konservativ (z. B. mit Flüssigkeitsrestriktion) behandelt wird. Bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, die mit einer niedrigen Serum-Natrium-Konzentration einhergehen (z. B. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) oder bei Patienten, die gleichzeitig mit der Natrium-Konzentration senkenden Arzneimitteln (z. B. Diuretika, Desmopressin) oder mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Indometacin) behandelt werden, sollte die Serum-Natrium-Konzentration vor der Behandlung bestimmt werden. Danach sollte die Serum-Natrium-Konzentration zunächst nach etwa 2 Wochen und dann während der ersten 3 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 Oxcarbazepin behandelt werden und bei denen eine Behandlung mit der 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 Zeichen einer Hyponatriämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Ansonsten kann die Serum-Natrium-Konzentration im Rahmen der routinemäßigen Laborkontrollen bestimmt werden.

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

Hypothyreose

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

Leberfunktionsstörungen

Es wurde über sehr seltene Fälle von Hepatitis berichtet, die in den meisten Fällen einen günstigen Verlauf hatten. Wenn ein Verdacht auf eine Leberschädigung besteht, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von 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.

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, 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 Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Hormonale Kontrazeptiva

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

Alkohol

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

Absetzen von Oxcarbazepin

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

Überwachung der Plasmaspiegel

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

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

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

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

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

Hormonale Kontrazeptiva

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

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Enzymhemmung

Oxcarbazepin und MHD inhibieren CYP2C19. Deshalb kann es bei hoher Dosierung von Oxcarbazepin und der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Phenytoin), zu Wechselwirkungen kommen. Die Phenytoin-Plasma-Konzentration war um bis zu 40 % erhöht, wenn Oxcarbazepin in Dosen über 1.200 mg/Tag gegeben wurde (siehe die Zusammenfassung der Ergebnisse mit anderen Antiepileptika in der Tabelle unten). Daher kann eine Verminderung der parallel verabreichten Phenytoin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika und enzyminduzierenden Arzneimitteln

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

Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen anderen Antiepileptika und Oxcarbazepin

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

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Enzymkomplexes und/oder UGT wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital senken bei Erwachsenen die Plasma/Serum-Konzentration von MHD (29-49 %). Wenn eines dieser 3 enzyminduzierenden Antikonvulsiva verabreicht wurde, erhöhte sich bei Kindern zwischen 4 und 12 Jahren im Vergleich zur Monotherapie die MHD-Clearance um 35 %. Die Kombinationstherapie von Oxcarbazepin und Lamotrigin ist mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko verbunden (Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen). Falls neben Oxcarbazepin gleichzeitig ein oder mehrere andere antiepileptische Medikamente verabreicht werden, empfiehlt sich gegebenenfalls eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder Überwachung der Plasmaspiegel. Dies gilt besonders für Kinder, die gleichzeitig mit Lamotrigin behandelt werden.

Bei Oxcarbazepin wurde keine Autoinduktion beobachtet.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und kontrazeptive Maßnahmen

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-hormonelle, z. B. „Spirale“) anzuwenden.

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Schwangerschaft

Generelle Risiken bei Epilepsie und der Einnahme von Antiepileptika

Innerhalb der Behandlungsgruppe von Frauen mit Epilepsie wurde unter Polytherapie, insbesondere bei einer Polytherapie mit Valproat, eine höhere Missbildungsrate beobachtet.

Eine wirksame Antiepileptika-Therapie darf nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Krankheit sowohl für die Mutter als auch den 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 ergibt sich:

- 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 anfallskontrollierende Dosis und, wann immer möglich, als Monotherapie gegeben werden, zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten.
- Während der Schwangerschaft darf eine wirksame Oxcarbazepin-Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Epilepsie sowohl die Mutter als auch den Fetus schädigt.

Überwachung und Prävention:

Einige Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel, einem möglichen Faktor für fetale Missbildungen, beitragen. Die ergänzende Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft wird daher empfohlen. Da die Wirksamkeit dieser Maßnahme nicht bewiesen ist, sollte die Möglichkeit einer speziellen Pränataldiagnostik auch für Frauen angeboten werden, die ergänzend Folsäure einnehmen.

Die Daten bei einer begrenzten Anzahl von Frauen weisen darauf hin, dass die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Oxcarbazepin, dem 10-Monohydroxyderivat (MHD), während der Schwangerschaft allmählich abnehmen können. Es wird empfohlen, das klinische Ansprechen bei Frauen, die 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 K₁ gegeben werden.

Stillzeit

Beim Menschen treten Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) in die Muttermilch über. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die MHD-Plasmakonzentrationen gestillter Säuglinge 0,2 bis 0,8 µg/ml betragen, was bis zu 5 % der mütterlichen MHD-Plasmakonzentration entspricht. Obwohl die Exposition gering zu sein scheint, kann ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte bei der Entscheidung, ob während der Anwendung von Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 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).

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

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 Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge nach der Häufigkeit geordnet. In jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Ereignisse nach absteigendem Schweregrad aufgeführt. Weiterhin werden die Häufigkeitsangaben für jede Nebenwirkung nach der folgenden Definition (CIOMS III) angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Leukopenie
Selten	Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie
Sehr selten	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen [#]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyponatriämie [†]
Selten	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion mit folgenden Anzeichen und Symptomen: Lethargie, Übelkeit, Schwindel, Abnahme der Serum(Blut)-Osmolalität, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrungszustände oder andere neurologische Anzeichen und Symptome
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Unruhe (z. B. Nervosität), Affektlabilität, Verwirrungszustände, Depression, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Häufig	Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen (Amnesie) Sprechstörungen (einschließlich Dysarthrie); häufiger während Steigerungen der Oxcarbazepin-Dosis
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Doppeltsehen
Häufig	Verschwommensehen, Sehstörungen

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Schwindel
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Atrioventrikulärer Block, Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Diarrhö, Bauchschmerzen, Verstopfung
Sehr selten	Pankreatitis und/oder Anstieg der Lipase und/oder der Amylase
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag, Alopezie, Akne
Gelegentlich	Urtikaria
Selten	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Angioödem, Erythema multiforme (s. Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten	Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Oxcarbazepin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Oxcarbazepin den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.
Sehr selten	Systemischer Lupus erythematodes
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit
Häufig	Schwächegefühl
Untersuchungen	
Gelegentlich	Anstieg der 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

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

[†] Serum-Natrium-Konzentrationen unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit 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, Bewusstseinsstrübung, 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 Behandlungsbeginn zum ersten Mal einen Serum-Natrium-Spiegel von < 125 mmol/l entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Einzelfälle von Überdosierung sind berichtet worden. Die maximale eingenommene Dosis betrug etwa 48.000 mg.

Symptome

Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzstörungen: Hyponatriämie

Augenerkrankungen: Doppeltsehen, Miosis, Verschwommensehen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Erschöpfung

Untersuchungen: Atemdepression, Verlängerung des QTc-Intervalls

Erkrankungen des Nervensystems: Benommenheit und Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie und Nystagmus, Tremor, Koordinationsstörungen (abnorme Koordination), Konvulsion, Kopfschmerzen, Koma, Verlust des Bewusstseins, Dyskinesie

Psychiatrische Erkrankungen: Aggression, Agitiertheit, Verwirrtheit

Gefäßerkrankungen: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Dyspnoe

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika

ATC-Code: N03AF02

Pharmakodynamische Effekte

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

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.

In Indien wurde eine prospektive, offene, multizentrische, nicht-vergleichende, 24-wöchige Beobachtungsstudie nach der Markteinführung durchgeführt. Von einer Studienpopulation von 816 Patienten wurden 256 pädiatrische Patienten (1 Monat bis 19 Jahre) mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (entweder sekundär oder primär) mit Oxcarbazepin-Monotherapie behandelt. Die anfängliche Oxcarbazepin-Dosis für alle Patienten > 6 Jahre betrug 8-10 mg Oxcarbazepin/kg/Tag, aufgeteilt in 2 Dosen. Für die 27 Probanden im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren betrug der Dosisbereich für die Anfangsdosis 4,62-27,27 mg/kg/Tag und 4,29-30,00 mg/kg/Tag für die Erhaltungsdosis. Der primäre Endpunkt war die Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24. In der Altersgruppe 1 Monat bis 6 Jahre (n = 27) änderte sich die Anzahl der Anfälle von 1 [Bereich] [1-12] auf 0 [0-2], in der Altersgruppe 7 Jahre bis 12 Jahre (n = 77) die Häufigkeit von 1 [1-22] auf 0 [0-1] und in

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

der Altersgruppe 13-19 Jahre (n = 152) die Häufigkeit von 1 [1-32] auf 0 [0-3]. Es wurden keine spezifischen Sicherheitsbedenken bei den pädiatrischen Patienten festgestellt. Die Daten zum Nutzen/ Risiko der Studie für Kinder unter 6 Jahren sind nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.2).

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

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

Die Nahrung hat keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Oxcarbazepin, daher kann Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von MHD beträgt 49 Liter.

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Dosislinearität

Die Plasma-Konzentration von MHD erreicht bei Patienten nach 2-mal täglicher Gabe von Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten innerhalb von 2-3 Tagen den Steady state. Die Pharmakokinetik von MHD im Steady state ist linear und zeigt im Dosisbereich von 300-2.400 mg Oxcarbazepin/Tag Dosisproportionalität.

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder

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

Schwangerschaft

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

Ältere Patienten

Nach Einmalgabe (300 mg Oxcarbazepin) und Mehrfachgabe (600 mg Oxcarbazepin/Tag) waren bei älteren Probanden (Alter 60-82 Jahre) die maximalen Plasma-Konzentrationen und die AUC von MHD um 30-60 % höher als bei jüngeren Probanden (Alter 18-32 Jahre). Ein Vergleich der

Kreatinin-Clearance bei jungen und älteren Probanden zeigt, dass der Unterschied auf einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance beruht. Spezielle Dosierungsempfehlungen sind nicht notwendig, da die therapeutische Dosis individuell bestimmt wird.

Geschlecht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Immuntoxizität

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

Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurde die Fertilität von beiden Geschlechtern durch Oxcarbazepin in oralen Dosen bis zu 150 mg/kg/Tag, bei denen es keinen Sicherheitsfaktor gibt, nicht beeinträchtigt. Eine Unterbrechung des Sexualzyklus sowie eine Abnahme der Corpora lutea, der Implantationen und der lebenden Embryonen wurde bei den Weibchen nach Anwendung von MHD-Dosen, die mit denen beim Menschen vergleichbar sind, beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität bei Nagern und Kaninchen zeigten sich bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, Befunde wie eine Zunahme der embryofetalen Mortalität und/oder eine gewisse Verzögerung des prä- und/oder postnatalen Wachstums. In einer der 8 Studien zur embryofetalen Toxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder mit MHD durchgeführt wurden, trat bei Ratten in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, auch eine Zunahme von fetalen Missbildungen auf (siehe Abschnitt 4.6).

Kanzerogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC/PE/PVDC und Aluminiumfolie

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Packung mit 200 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 150 mg Filmtabletten
65718.00.00

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 300 mg Filmtabletten
65719.00.00

Oxcarbazepin-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten
65720.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juni 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für **Oxcarbazepin-ratiopharm® 150/ 300 mg Filmtabletten** wurden keine aktuellen Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsstudie des gleichartig zusammengesetzten Präparates **Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten** dokumentiert, welche im Jahr 2005 an 52 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind auf alle anderen Stärken übertragbar.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Oxcarbazepin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg** bzw. Referenzpräparat:

	Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	1518,14 ± 804,44	1839,54 ± 737,06
$t_{\max}$ [h]	1,64 ± 1,08	1,69 ± 1,17
$AUC_{0-\text{last}}$ [h x µg/ml]	6397,62 ± 1437,63	6921,48 ± 1639,14

$C_{\max}$ maximale Plasmakonzentration
 $t_{\max}$ Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\text{last}}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

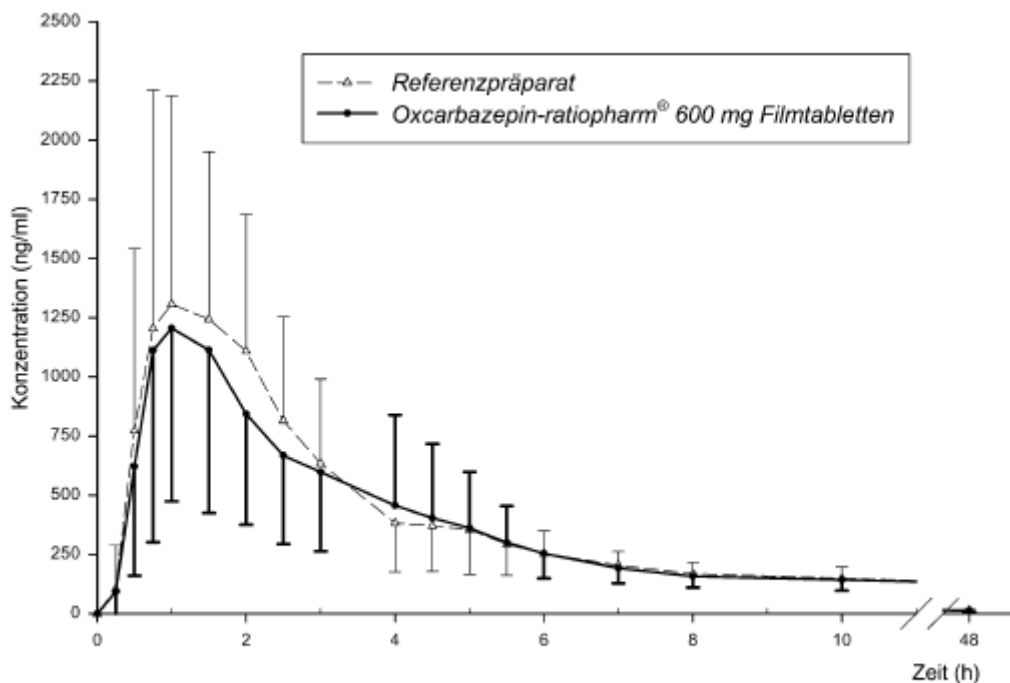


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxcarbazepin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg** bzw. Referenz.

Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Pharmakokinetische Parameter von 10-Hydroxycarbamazepin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg** bzw. Referenzpräparat:

	Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	8081,51 ± 2321,04	8132,92 ± 1664,91
$t_{\max}$ [h]	6,49 ± 4,45	6,1 ± 2,69
$AUC_{0-\text{last}}$ [h x µg/ml]	200604 ± 28090	204335 ± 31319

$C_{\max}$ maximale Plasmakonzentration
 $t_{\max}$ Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\text{last}}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

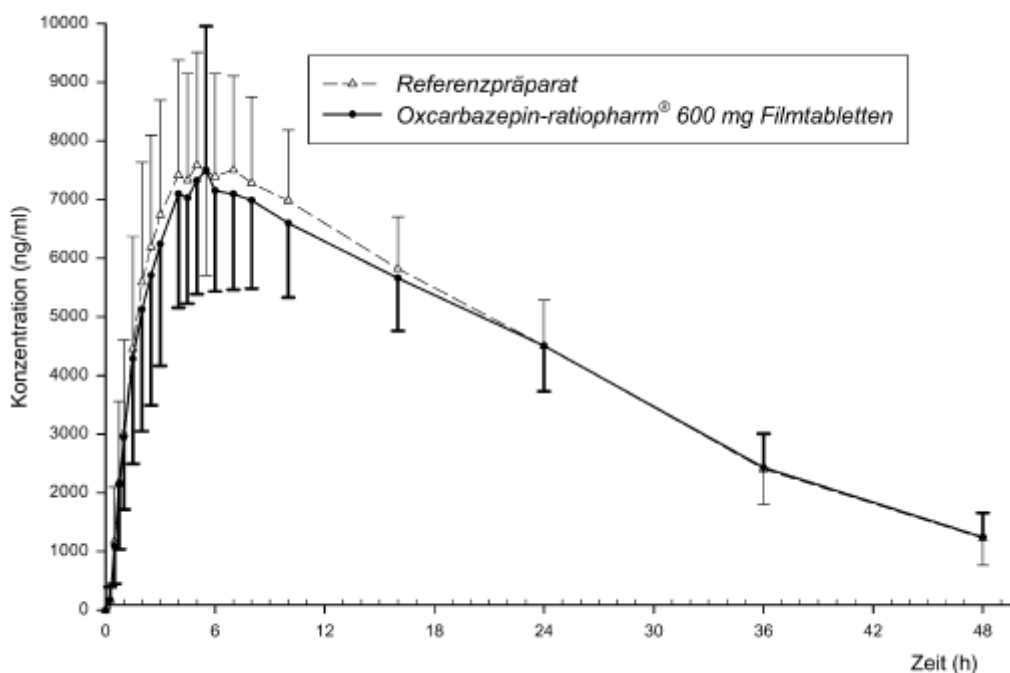


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von 10-Hydroxycarbamazepin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg** bzw. Referenz.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Oxcarbazepin-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 92,4% für Oxcarbazepin und 98,1% für 10-Hydroxycarbamazepin (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , $C_{\max}$ und $t_{\max}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.