

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxcarbazepine Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten  
Oxcarbazepine Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg oxcarbazepine.  
Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg oxcarbazepine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

### *300 mg filmomhulde tabletten*

Gele, ovale, iets biconvexe tabletten, lengte 15,1-15,3 mm; breedte 6,6-6,8 mm, met aan beide kanten een breukstreep. Aan de ene kant gegraveerd met TE/TE, aan de andere kant met CG/CG.

### *600 mg filmomhulde tabletten*

Lichtroze, ovale, iets biconvexe tabletten, lengte 18,5-18,7 mm; breedte 8,0-8,2 mm, met aan beide kanten een breukstreep. Aan de ene kant gegraveerd met TF/TF, aan de andere kant met CG/CG.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Oxcarbazepine Sandoz geïndiceerd voor de behandeling van partiële aanvallen, met of zonder secundair generaliseerde tonisch-clonische aanvallen.

Oxcarbazepine Sandoz is geïndiceerd als monotherapie of adjuvante behandeling bij zowel volwassenen, adolescenten als kinderen van 6 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Bij monotherapie en adjuvante behandeling met oxcarbazepine wordt begonnen met een klinisch effectieve dosis, die in twee afzonderlijke doses wordt ingenomen. Afhankelijk van de klinische respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd. Als oxcarbazepine andere anti-epileptische geneesmiddelen vervangt, moet de dosering van de gelijktijdig toegediende anti-epileptica geleidelijk worden afgebouwd als met de behandeling met oxcarbazepine wordt begonnen. Bij adjuvante behandeling moet, in verband met een verhoging van de totale dosis aan anti-epileptische geneesmiddelen, de dosis van de gelijktijdig toegediende anti-epileptica mogelijk worden verlaagd en/of de dosering van oxcarbazepine moet langzamer worden verhoogd (zie rubriek 4.5).

### **Therapeutische controle van het geneesmiddel**

Het therapeutische effect van oxcarbazepine is voornamelijk afkomstig van de actieve metaboliet 10-monohydroxyderivaat (MHD) van oxcarbazepine (zie rubriek 5).

Controle van de plasmaspiegel van oxcarbazepine of MHD is niet routinematig vereist, maar kan behulpzaam zijn in situaties waarbij een verandering van de MHD-klaring verwacht kan worden (zie rubriek 4.4). In zulke situaties kan de dosis Oxcarbazepine Sandoz worden aangepast (op basis van plasmaspiegels die 2-4 uur na dosering zijn gemeten) om de piekplasma'spiegels van MHD < 35 mg/l te houden.

#### *Volwassenen*

##### Monotherapie

#### **Aanbevolen initiële dosering**

Oxcarbazepine Sandoz moet gestart worden met een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) in twee afzonderlijke doses.

#### **Onderhoudsdosering**

Indien klinisch geïndiceerd kan voor de gewenste klinische respons de dosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag met tussenpozen van ongeveer een week, gerekend vanaf de begindosering. Therapeutische effecten zijn te verwachten bij doseringen tussen de 600 mg/dag en 2400 mg/dag.

Uit gecontroleerde onderzoeken met monotherapie bij patiënten die op dat moment niet met anti-epileptische geneesmiddelen werden behandeld, is gebleken dat 1200 mg/dag een effectieve dosering is; bij meer refractaire patiënten, die van andere anti-epileptica werden overgezet naar monotherapie met oxcarbazepine, bleek een dosering van 2400 mg/dag effectief te zijn.

#### **Maximaal aanbevolen dosering**

In een gecontroleerde ziekenhuisomgeving zijn doseringsverhogingen tot 2400 mg/dag gerealiseerd over een periode van 48 uur.

##### Adjuvante behandeling

#### **Aanbevolen initiële dosering**

Oxcarbazepine Sandoz moet gestart worden met een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) in twee afzonderlijke doses.

#### **Onderhoudsdosering**

Indien klinisch geïndiceerd kan voor de gewenste klinische respons de dosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag met tussenpozen van ongeveer een week, gerekend vanaf de begindosering. Therapeutische respons is te verwachten bij doseringen tussen de 600 mg/dag en 2400 mg/dag.

#### **Maximaal aanbevolen dosering**

Dagelijkse doseringen van 600-2400 mg/dag zijn bij een gecontroleerd onderzoek met adjuvante behandeling effectief gebleken, hoewel de meeste patiënten de dosering van 2400 mg/dag niet konden verdragen als de gelijktijdig toegediende anti-epileptica niet werden afgebouwd. Dit vooral in verband met bijwerkingen die het CZS betroffen. Dagelijkse doseringen van meer dan 2400 mg/dag zijn niet systematisch onderzocht in klinisch onderzoek.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Bij oudere patiënten zijn geen speciale dosisaanbevelingen noodzakelijk aangezien de therapeutische doses individueel aangepast worden. Een aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij ouderen met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie onderstaande informatie "Patiënten met een verminderde nierfunctie").

Nauwgezette controle van natriumspiegels is vereist bij patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van oxcarbazepine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, daarom moet bij het vaststellen van de dosering voor deze patiënten voorzichtigheid worden betracht (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) moet de behandeling met oxcarbazepine begonnen worden met de helft van de gebruikelijke begindosering (300 mg/dag); de dosering kan geleidelijk worden verhoogd met tussenpozen van minimaal een week, om de gewenste klinische respons te krijgen (zie rubriek 5.2).

Het kan nodig zijn patiënten met een nierfunctiestoornis zorgvuldig te observeren bij het verhogen van de dosering.

#### *Pediatrische patiënten*

#### **Aanbevolen initiële dosering**

Bij zowel monotherapie als adjuvante behandeling met Oxcarbazepine Sandoz moet de begindosis 8-10 mg/kg/dag bedragen, in twee afzonderlijke doses.

#### **Onderhoudsdosering**

Bij adjuvante behandeling studies werden aangetoond dat een onderhoudsdosering van 30-46 mg/kg/dag, die bereikt werd in 2 weken, effectief was en goed verdragen werd bij kinderen. Therapeutische effecten werden gezien bij een mediane onderhoudsdosering van ongeveer 30 mg/kg/dag.

#### **Maximaal aanbevolen dosering**

Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosering worden verhoogd met maximaal 10 mg/kg/dag, met tussenpozen van ongeveer een week, tot een maximale dosis van 46 mg/kg/dag om de gewenste klinische respons te bereiken (zie rubriek 5.2).

Oxcarbazepine Sandoz wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen van 6 jaar en ouder. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht in gecontroleerde klinische onderzoeken bij ongeveer 230 kinderen jonger dan 6 jaar (soms 1 maand oud). Oxcarbazepine Sandoz wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar, aangezien de veiligheid en de werkzaamheid niet voldoende zijn aangetoond.

Alle bovengenoemde doseringsadviezen (volwassenen, ouderen en kinderen) zijn gebaseerd op de doseringen die bij klinische onderzoeken voor alle leeftijdsgroepen onderzocht werden. Indien daartoe aanleiding is, kan worden overwogen om een lagere begindosis te kiezen.

#### Wijze van toediening

De tabletten hebben een breukstreep en kunnen in twee helften worden gebroken zodat de patiënt ze gemakkelijker kan doorslikken. De tabletten kunnen zo echter niet in gelijke doses worden verdeeld. Voor kinderen die geen tabletten kunnen doorslikken of wanneer de benodigde dosis niet door toediening van tabletten kan worden bereikt, is oxcarbazepine er ook als suspensie voor oraal gebruik. Oxcarbazepine Sandoz kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor eslicarbazepine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Overgevoeligheid

Directe overgevoeligheidsreacties (klasse I), waaronder uitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem en gevallen van anafylaxie, zijn in de post-marketingperiode gemeld. Gevallen van anafylaxie en van angio-oedeem van de larynx, glottis, lippen en oogleden zijn gemeld bij patiënten na inname van de eerste of volgende doses oxcarbazepine. Indien patiënten na behandeling met oxcarbazepine deze reacties vertonen, moet gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet en met een andere behandeling worden gestart.

Patiënten die overgevoeligheidsreacties voor carbamazepine hebben gehad, moet worden meegedeeld dat bij ongeveer 25-30% van deze patiënten ook overgevoeligheid voor oxcarbazepine (bijv. in de vorm van ernstige huidreacties) kan optreden (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties, waaronder multiorgaanovergevoeligheidsreacties, kunnen ook voorkomen bij patiënten van wie geen overgevoeligheid voor carbamazepine bekend is. Dergelijke reacties kunnen de huid, de lever, het bloed, het lymfestelsel of andere organen aantasten, zowel individueel als in combinatie binnen de context van een systemische reactie (zie rubriek 4.8). Over het algemeen geldt dat de toediening van oxcarbazepine bij tekenen en verschijnselen van overgevoeligheid direct moet worden gestaakt.

#### Dermatologische effecten

In uitzonderlijke gevallen was er bij gebruik van oxcarbazepine sprake van ernstige dermatologische reacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) en erythema multiforme. Patiënten die ernstige dermatologische reacties vertonen, moeten mogelijk in het ziekenhuis worden behandeld, aangezien deze aandoeningen levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen dodelijk kunnen zijn. Met oxcarbazepine samenhangende gevallen kwamen zowel bij kinderen als volwassenen voor. De mediane tijdsduur tot het moment dat zich klachten voordeden was 19 dagen. Er zijn enkele geïsoleerde gevallen gemeld van terugkeer van de ernstige huidreacties bij hernieuwde blootstelling aan oxcarbazepine. Patiënten die bij gebruik van oxcarbazepine huidreacties krijgen, moeten direct worden onderzocht en de toediening van oxcarbazepine moet direct worden gestaakt, tenzij de huiduitslag duidelijk niet het gevolg is van het geneesmiddel. Als de behandeling wordt gestaakt, moet worden overwogen om oxcarbazepine te vervangen door een behandeling met andere anti-epileptica, om onthoudingsinsulten te vermijden. Patiënten bij wie de behandeling met oxcarbazepine is gestaakt wegens overgevoeligheidsreacties, mogen niet opnieuw met dit middel worden behandeld (zie rubriek 4.3).

#### HLA-B\*1502-allel – bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische bevolkingsgroepen

HLA-B\*1502 in individuen van Han-Chinese of Thaise afkomst blijkt sterk geassocieerd te zijn met het risico op het ontwikkelen van de ernstige huidreacties, bekend als het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS)/Toxische Epidermale Necrolyse (TEN), wanneer behandeld met carbamazepine. De chemische structuur van oxcarbazepine is vergelijkbaar met die van carbamazepine en het is daardoor mogelijk dat patiënten die positief zijn voor HLA-B\*1502 ook risico lopen op SJS/TEN bij behandeling met oxcarbazepine. Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat een dergelijk verband voor oxcarbazepine bestaat. De prevalentie van HLA-B\*1502-dragers onder Han-Chinezen en Thai is ongeveer 10%. Voordat behandeling met carbamazepine of een chemische verwant werkzaam bestanddeel wordt gestart, dienen deze mensen waar mogelijk te worden gescreend op dit allel. Als patiënten van deze afkomst positief getest zijn op het HLA-B\*1502-allel dan kan gebruik van Oxcarbazepine Sandoz filmomhulde tabletten worden overwogen als de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld meer dan 15% op de Filipijnen en in Maleisië) kan worden overwogen patiënten uit risicopopulaties

genetisch te testen op aanwezigheid van HLA-B\*1502.

De prevalentie van het HLA-B\*1502-allel is verwaarloosbaar bij bijvoorbeeld mensen van Europese afkomst, Afrikaanse populaties, de onderzochte Latijns-Amerikaanse populaties, en bij Japanners en Koreanen (<1%).

Allelfrequenties verwijzen naar het percentage chromosomen in de populatie dat een bepaald allel draagt. Aangezien een individu twee kopieën van elk chromosoom draagt, maar slechts één kopie van het HLA-B\*1502-allel voldoende kan zijn om het risico van SJS te verhogen, is het percentage patiënten dat risico loopt bijna twee maal de allelfrequentie.

#### HLA-A\*3101-allel – Europese afkomst en Japanse populaties

Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat HLA-A\*3101 in Europese en Japanse populaties mogelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane bijwerkingen, waaronder SJS, TEN, geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapulaire huiduitslag.

De frequentie van het HLA-A\*3101-allel loopt in verschillende etnische bevolkingsgroepen sterk uiteen. Het HLA-A\*3101-allel heeft in Europese populaties een prevalentie van 2-5% en in de Japanse populatie een prevalentie van ongeveer 10%.

Bij aanwezigheid van het HLA-A\*3101-allel neemt het risico op carbamazepine-geïnduceerde huidreacties (meestal minder ernstig) toe van 5% in de algemene bevolking tot 26,0% bij individuen van Europese afkomst, terwijl bij afwezigheid van dit allel het risico afneemt van 5% tot 3,8%.

#### HLA-A\*3101-allel – andere afkomsten

De frequentie van dit allel wordt geschat op minder dan 5% in de meerderheid van de Australische, Aziatische, Afrikaanse en Noord-Amerikaanse populaties met enkele uitzonderingen tussen 5 tot 12%. In sommige etnische groepen in Zuid-Amerika (Argentinië en Brazilië), Noord-Amerika (VS Navajo en Sioux en Mexico Sonora Seri) en Zuid-India (Tamil Nadu) wordt de frequentie op meer dan 15% geschat. In andere inlandse etniciteiten in dezelfde regionen wordt de frequentie geschat tussen 10% tot 15%.

Allelfrequenties verwijzen naar het percentage chromosomen in de populatie dat een bepaald allel draagt. Aangezien een individu twee kopieën van elk chromosoom draagt, maar slechts één kopie van het HLA-A\*3101-allel voldoende kan zijn om het risico van SJS te verhogen, is het percentage patiënten dat risico loopt bijna twee maal de allelfrequentie.

Er zijn onvoldoende gegevens om een aanbeveling te onderbouwen voor screening op HLA-A\*3101 voordat met een behandeling met carbamazepine of chemisch verwante verbindingen wordt begonnen.

Als van een patiënt van Europese of Japanse afkomst bekend is dat hij/zij positief is voor het HLA-A\*3101-allel dan kan gebruik van carbamazepine of chemisch verwante verbindingen worden overwogen als de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's.

#### Beperkingen van genetische screening

Resultaten van genetische screening mogen nooit de juiste klinische waakzaamheid en patiëntenbehandeling vervangen. Veel Aziatische patiënten positief voor HLA-B\*1502 en die behandeld worden met oxcarbazepine zullen geen SJS/TEN ontwikkelen. Patiënten van iedere etniciteit negatief voor HLA-B\*1502 kunnen alsnog SJS/TEN ontwikkelen. Hetzelfde geldt voor HLA-A\*3101 voor het risico op SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculopapulaire rash. De ontwikkeling van deze ernstige cutane bijwerkingen en de gerelateerde morbiditeit als gevolg van andere mogelijke factoren zoals AED dose, therapietrouw, gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, co-morbiditeiten en de mate van dermatologische controle zijn niet onderzocht.

### Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Als getest wordt op de aanwezigheid van het HLA-B\*1502 allel, wordt hoge-resolutie “HLA-B\*1502 genotyping” aanbevolen. De test is positief als één of twee HLA-B\*1502 allelen worden gedetecteerd en negatief als geen HLA-B\*1502 allelen worden gedetecteerd. Als getest wordt op de aanwezigheid van het HLA-A\*3101 allel, wordt ook hoge-resolutie “HLA-A\*3101 genotyping” aanbevolen. De test is positief als één of twee HLA-A\*3101 allelen worden gedetecteerd en negatief als geen HLA-A\*3101 allelen worden gedetecteerd.

### Risico van verergering van aanvallen

Tijdens het gebruik van oxcarbazepine is het risico op verergering van aanvallen gemeld. Het risico op verergering van aanvallen wordt voornamelijk gezien bij kinderen, maar kan zich ook voordoen bij volwassenen. Als er sprake is van verergering moet het gebruik van oxcarbazepine gestaakt worden.

### Hyponatriëmie

Bij ongeveer 2,7% van de patiënten die met oxcarbazepine werden behandeld, traden er serumnatriumwaarden op van minder dan 125 mmol/l. Deze waren meestal asymptomatisch en vereisten geen aanpassing van de behandeling. Bij klinische onderzoeken is gebleken dat de serumwaarde voor natrium zich normaliseerde als de dosering oxcarbazepine werd verminderd of stopgezet of als de patiënt conservatief werd behandeld (bijv. beperkte vloeistofinname). Bij patiënten met bestaande nieraandoeningen die gepaard gaan met een laag natriumgehalte (bijv. in het geval van symptomen die lijken op het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (ADH)) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die natriumverlagend werken (bijv. diuretica, desmopressine) en NSAID's (bijv. indometacine), moet voor de start van de behandeling de serumconcentratie natrium worden gemeten. Vervolgens moet de serumconcentratie natrium opnieuw worden gemeten na ongeveer twee weken en dan gedurende de eerste drie maanden van de behandeling iedere maand, of op basis van de klinische behoefte. Deze risicofactoren hebben speciaal betrekking op oudere patiënten. Voor patiënten die worden behandeld met oxcarbazepine moet bij het begin van een behandeling met natriumverlagende geneesmiddelen dezelfde aanpak worden gevolgd voor controles van de serumconcentratie natrium. Indien zich bij behandeling met oxcarbazepine klinische verschijnselen voordoen die wijzen op hyponatriëmie (zie rubriek 4.8), moet altijd worden overwogen de serumconcentratie natrium te meten. Bij andere patiënten kan de natriumconcentratie worden onderzocht als onderdeel van de gebruikelijke laboratoriumonderzoeken.

Van alle patiënten die lijden aan hartinsufficiëntie en secundair hartfalen moet regelmatig het gewicht worden bepaald, om eventueel optredende vochtretentie te kunnen vaststellen. Indien er sprake is van vochtretentie of verslechtering van de cardiologische aandoening, moet de serumconcentratie natrium worden gemeten. Indien er sprake is van hyponatriëmie, is verminderde waterinname een belangrijke tegenmaatregel. Aangezien oxcarbazepine in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot een geleidingsstoornis van het hart, dienen patiënten met bestaande geleidingsstoornissen (bijv. atrioventriculair blok, aritmie) zorgvuldig te worden geobserveerd.

### Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie is een bijwerking van oxcarbazepine (met frequentie “soms”, zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met oxcarbazepine wordt controle van de schildklier in de pediatrische leeftijdsgroep aanbevolen, vanwege de relevantie van schildklierhormonen bij de ontwikkeling van kinderen na de geboorte.

### Leverfunctie

Gevallen van hepatitis kwamen zeer zelden voor, in de meeste gevallen verliepen ze gunstig. Indien er een leveraandoening wordt vermoed, moet de leverfunctie worden onderzocht en moet worden overwogen de behandeling met oxcarbazepine te staken. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2)

### Nierfunctie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) is voorzichtigheid geboden tijdens behandeling met oxcarbazepine, met name met de startdosis en bij het optitreren van de dosis. Controle van de plasmaspiegel van MHD kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Hematologische effecten

Bij patiënten die met oxcarbazepine werden behandeld, zijn in de post-marketingperiode in zeldzame gevallen agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie (zie rubriek 4.8) gemeld.

Indien er tekenen zijn van significante beenmergdepressie, moet worden overwogen de inname van het geneesmiddel te staken.

### Suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor oxcarbazepine niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat er medisch advies ingewonnen moet worden als zich tekenen van suïcidale ideevorming of suïcidaal gedrag voordoen.

### Hormonale anticonceptiva

Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen te worden gewaarschuwd dat het gebruik van oxcarbazepine in combinatie met hormonale anticonceptiva tot onwerkzaamheid van deze anticonceptiva kan leiden (zie rubriek 4.5). Tijdens gebruik van oxcarbazepine worden andere, niet-hormonale vormen van anticonceptie aangeraden.

### Alcohol

Bij gebruik van alcohol in combinatie met oxcarbazepine dient rekening te worden gehouden met een mogelijk additief sederend effect.

### Onthouding

Net als andere anti-epileptische geneesmiddelen dient oxcarbazepine geleidelijk te worden afgebouwd, om een mogelijke toename van het aantal insulten tegen te gaan.

### Controle van plasmaspiegels

Hoewel de correlatie tussen dosering en plasmaspiegels van oxcarbazepine, en tussen plasmaspiegels en klinische werkzaamheid of verdraagbaarheid nogal vaag is, kan de controle van plasmaspiegels in de volgende situaties nuttig zijn om uit te sluiten dat de behandeling niet nageleefd wordt of in situaties waar een verandering van de MHD-klaring wordt verwacht, waaronder:

- verandering van de nierfunctie (zie nierinsufficiëntie in rubriek 4.2)
- zwangerschap (zie rubriek 4.6 en 5).
- gelijktijdig gebruik van leverenzym-inducerende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Enzyminductie

Oxcarbazepine en zijn farmacologisch actieve metaboliet (de monohydroxyderivaat, MHD) zijn zowel *in vitro* als *in vivo* zwakke inductoren van de cytochroom-P450-enzymen CYP3A4 en CYP3A5, die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van een groot aantal geneesmiddelen, waaronder immunosuppressiva (bijv. ciclosporine, tacrolimus), orale anticonceptiva (zie onder) en een aantal andere geneesmiddelen ter

behandeling van epilepsie (bijv. carbamazepine). Hierdoor daalt de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen (zie onderstaande tabel voor een samenvatting van de resultaten bij andere anti-epileptische geneesmiddelen).

*In vitro* zijn oxcarbazepine en MHD zwakke inductoren van UDP-glucuronyltransferases (effecten op specifieke enzymen binnen deze groep zijn onbekend). Oxcarbazepine en MHD kunnen *in vivo* dan ook een licht inducerend effect hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die vooral worden geëlimineerd door conjugatie via UDP-glucuronyltransferases. Bij de start van de behandeling met oxcarbazepine of bij dosisaanpassing kan het 2 tot 3 weken duren voor het nieuwe inductieniveau is bereikt.

Bij staken van de behandeling met oxcarbazepine kan een dosisvermindering van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen nodig zijn. Dit besluit moet worden genomen op basis van klinische observatie of meting van de plasmaconcentratie. De inductie neemt gedurende 2 à 3 weken na afloop van de behandeling geleidelijk af.

Hormonale anticonceptiva: Oxcarbazepine blijkt van invloed te zijn op de twee componenten van orale anticonceptiva: ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG). De gemiddelde AUC-waarden van EE en LNG namen af met respectievelijk 48-52% en 32-52%. Daarom kan het gebruik van oxcarbazepine in combinatie met hormonale anticonceptiva deze voorbehoedsmiddelen onwerkzaam maken (zie rubriek 4.4). Een andere betrouwbare anticonceptiemethode moet gebruikt worden.

#### Enzyminhibitie

Oxcarbazepine en MHD remmen CYP2C19. Er kunnen zich dan ook interacties voordoen als hoge doses oxcarbazepine worden gecombineerd met geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP2C19 (bijv. fenytoïne). Bij toediening van oxcarbazepine in doses van meer dan 1.200 mg/dag nam de plasmaconcentratie fenytoïne met maximaal 40% toe (zie onderstaande tabel voor een samenvatting van de resultaten voor andere anticonvulsiva). In dit geval is mogelijk een vermindering van het toegediende fenytoïne nodig (zie rubriek 4.2).

#### Anti-epileptische en enzym-inducerende geneesmiddelen

Er is klinisch onderzoek gedaan naar de mogelijke interacties van oxcarbazepine en andere anti-epileptische geneesmiddelen. De effecten van deze interacties op de gemiddelde AUC- en  $C_{min}$ -waarden zijn samengevat in onderstaande tabel.

#### Samenvatting van interacties van anti-epileptische geneesmiddelen en oxcarbazepine

Anti-epileptisch geneesmiddel samen toegediend	Invloed van oxcarbazepine op anti-epileptisch geneesmiddel concentratie	Invloed van anti-epileptisch geneesmiddel op MHD concentratie
Carbamazepine	afname van 0-22% (toename carbamazepine-epoxide van 30%)	afname van 40%
Clobazam	niet onderzocht	geen invloed
Felbamaat	niet onderzocht	geen invloed
Lamotrigine	geen invloed	geen invloed
Fenobarbital	14-15% toename	30-31% afname
Fenytoïne	0-40% toename	29-35% afname
Valproïnezuur	geen invloed	0-18% afname

Sterke inductoren van cytochroom-P450-enzymen en/of UGT (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) bleken de plasma/serumconcentratie MHD bij volwassenen te verlagen (29-49%). Bij kinderen van 4 tot 12 jaar nam de MHD-klaring met ongeveer 35% toe bij toediening van een van de drie enzyminducerende anti-epileptische geneesmiddelen, vergeleken met monotherapie. Gelijktijdige behandeling met oxcarbazepine en lamotrigine wordt in verband gebracht met een grotere kans op bijwerkingen (misselijkheid, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn). Wanneer een of meer anti-epileptische geneesmiddelen worden toegediend in combinatie met oxcarbazepine, moet van geval tot geval worden bekeken in hoeverre zorgvuldige aanpassing van de dosering of controle van de plasmaconcentratie nodig is, vooral bij pediatrische patiënten die gelijktijdig worden behandeld met lamotrigine.

Bij oxcarbazepine was geen sprake van auto-inductie.

#### Interacties met andere geneesmiddelen

Cimetidine, erytromycine, viloxazine, warfarine en dextropropoxyfeen hadden geen effect op de farmacokinetiek van MHD.

Er is theoretisch gezien een interactie mogelijk tussen oxcarbazepine en MAO-remmers, aangezien oxcarbazepine en tricyclische antidepressiva qua structuur verwant zijn.

Tijdens klinische onderzoeken werden ook patiënten onderzocht die tricyclische antidepressiva gebruikten. In deze onderzoeken zijn geen klinisch relevante interacties gezien.

De combinatie van lithium en oxcarbazepine kan leiden tot een verhoging van de neurotoxiciteit.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie

Het gebruik van oxcarbazepine kan ertoe leiden dat het therapeutische effect uitblijft van orale anticonceptiva die ethinyloestradiol (EO) en levonorgestrel (LNG) bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met oxcarbazepine zeer betrouwbare anticonceptie te gebruiken (bij voorkeur niet-hormonaal; bijv. intra-uterinaire implantaten).

### Zwangerschap

#### *Risico's die samenhangen met epilepsie en geneesmiddelen tegen epilepsie in het algemeen*

In de behandelde populatie werd bij polytherapie een toename van misvormingen gezien, met name bij polytherapie met valproaat.

Bovendien moet een effectieve anti-epileptische behandeling niet worden onderbroken, aangezien verergering van de ziekte voor zowel de moeder als de foetus schadelijk is.

#### *Risico's in verband met oxcarbazepine*

Er is een redelijke hoeveelheid gegevens bekend over zwangere vrouwen (300-1000 zwangerschapsuitkomsten). De gegevens met betrekking tot oxcarbazepine in relatie met aangeboren misvormingen zijn echter beperkt. Er is geen toename gezien in de totale incidentie van misvormingen tijdens het gebruik van oxcarbazepine vergeleken met de incidentie die is gezien in de algemene bevolking (2-3%). Desondanks kan op basis van deze gegevens een matig teratogeen risico niet geheel uitgesloten worden. De onderzoeksresultaten met betrekking tot het risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan oxcarbazepine zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten.

Gegevens uit een observationeel, populatiegebaseerd registeronderzoek uit de Noordse landen wijzen op een verhoogd risico dat baby's bij de geboorte klein voor de zwangerschapsduur zijn (small for gestational age [SGA]), gedefinieerd als een geboortegewicht onder het 10e percentiel voor het geslacht en de zwangerschapsduur) na prenatale blootstelling aan oxcarbazepine. Het risico op SGA bij kinderen van

vrouwen met epilepsie die oxcarbazepine kregen, bedroeg 15,2%, tegenover 10,9% bij kinderen van vrouwen met epilepsie die geen anti-epileptica kregen.

Deze gegevens in beschouwing nemende:

- Indien vrouwen die met oxcarbazepine worden behandeld, zwanger worden of willen worden, dient het gebruik van dit geneesmiddel heroverwogen te worden. Minimaal effectieve doses dienen te worden gegeven en, wanneer mogelijk, dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, zeker tijdens de eerste drie maanden van zwangerschap.
- Gedurende de zwangerschap moet een effectieve behandeling met oxcarbazepine niet worden onderbroken, aangezien verergering van de ziekte voor zowel de moeder als de foetus schadelijk is.

#### *Observatie en preventie*

Sommige anti-epileptische geneesmiddelen kunnen bijdragen aan een gebrek aan foliumzuur, een factor die tot mogelijke afwijkingen aan de foetus kan leiden. Voor en tijdens de zwangerschap moeten foliumzuursupplementen worden ingenomen. Aangezien de werkzaamheid van deze supplementen niet is aangetoond, moet zelfs vrouwen die supplementair worden behandeld met foliumzuur een specifieke prenatale diagnose worden aangeboden.

Uit gegevens van een beperkt aantal vrouwen blijkt dat de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van oxcarbazepine, 10-monohydroxyderivaat (MHD), gedurende de zwangerschap geleidelijk kan afnemen. Bij vrouwen die tijdens de zwangerschap worden behandeld met oxcarbazepine, moet de klinische respons zorgvuldig worden geobserveerd, om te zorgen dat aanvallen goed beheersbaar blijven. Er moet worden overwogen de veranderingen in plasmaconcentraties van MHD te bepalen. Indien de doseringen gedurende de zwangerschap zijn verhoogd, dient mogelijk ook te worden gekeken naar de plasmaconcentratie MHD postpartum.

#### *Bij pasgeboren kinderen*

Bloedingsstoornissen zijn gemeld bij pasgeborenen bij het gebruik van anti-epileptica die de werking van de lever induceren. Als voorzorgsmaatregel dient er vitamine K<sub>1</sub> te worden toegediend in de laatste paar weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

#### Borstvoeding

Oxcarbazepine en zijn actieve metaboliet (MHD) worden uitgescheiden in de moedermelk. Uit beperkte gegevens blijkt dat de MHD-plasmaconcentraties van zuigelingen die borstvoeding krijgen 0,2-0,8 µg/ml bedragen, wat overeenkomt met maximaal 5% van de MHD-plasmaconcentratie van de moeder. Hoewel de blootstelling gering lijkt te zijn, kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Daarom moet bij de beslissing om borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Oxcarbazepine Sandoz rekening worden gehouden met zowel het voordeel van borstvoeding als het potentiële risico van bijwerkingen bij de zuigeling. Indien borstvoeding wordt gegeven, moet de zuigeling worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals slaperigheid en geringe gewichtstoename.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over vruchtbaarheid bij de mens.

Oxcarbazepine had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten. Er zijn effecten waargenomen op de voortplantingsparameters bij vrouwelijke ratten met MHD bij doses die vergelijkbaar zijn met die in mensen (zie rubriek 5.3)

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Oxcarbazepine Sandoz heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, wazig zien, visuele stoornissen, hyponatriëmie en verminderd bewustzijn werden gemeld tijdens behandeling met oxcarbazepine (voor de volledige lijst van bijwerkingen, zie rubriek 4.8) met name bij het begin van de behandeling of in samenhang

met dosisaanpassingen (vaker tijdens de fase van optitreren). Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, diplopie, misselijkheid, braken en vermoeidheid. Deze verschijnselen komen bij meer dan 10% van de patiënten voor.

Het bijwerkingenprofiel is gebaseerd op bijwerkingen waarvan in klinische onderzoeken is aangetoond dat ze verband houden met oxcarbazepine. Daarnaast is rekening gehouden met klinisch belangrijke meldingen van bijwerkingen op basis van patiëntenprogramma's en post-marketingervaringen.

De bijwerkingen (tabel 1) worden weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentiecategorie met de meest voorkomende eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast wordt voor elke bijwerking ook de corresponderende frequentiecategorie gegeven met behulp van de volgende conventie (CIOMS III):

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Tabel 1 Bijwerkingen

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	leukopenie
<i>Zeer zelden</i>	trombocytopenie
<i>Zelden</i>	beenmergdepressie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden</i>	overgevoeligheid <sup>#</sup>
<i>Zelden</i>	anafylactische reacties
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	gewichtstoename
<i>Soms</i>	hypothyreoïdie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	hyponatriëmie <sup>†</sup>
<i>Zelden</i>	symptomen die lijken op het syndroom van inadequate secretie van ADH met verschijnselen en klachten zoals lethargie, misselijkheid, duizeligheid, vermindering van serum (bloed) osmolaliteit, braken, hoofdpijn, verwardheid of andere neurologische verschijnselen en klachten.
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	opwinding (bijvoorbeeld zenuwachtigheid), emotionele labiliteit, verwardheid, depressie, apathie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid
<i>Vaak</i>	ataxie, tremor, nystagmus, concentratiestoornis, geheugenverlies spraakstoornissen (waaronder dysartrie); komt vaker voor tijdens het optitreren van de oxcarbazepine dosis
<b>Oogaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	dubbelzien
<i>Vaak</i>	wazig zien, visusstoornis

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden</i>	atrioventriculair blok, aritmie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	hypertensie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	braken, misselijkheid
<i>Vaak</i>	diarree, buikpijn, constipatie
<i>Zeer zelden</i>	pancreatitis en/of verhoging van lipase en/of amylase
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden</i>	hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	uitslag, alopecia, acne
<i>Soms</i>	urticaria
<i>Zeer zelden</i>	syndroom van Stevens-Johnson, epidermolysis acuta toxica (syndroom van Lyell), angio-oedeem, erythema multiforme (zie rubriek 4.4)
<i>Zelden</i>	geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen ( <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> ) (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<b>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden</i>	systemische lupus erythematosus
<i>Zelden</i>	Er zijn meldingen gerapporteerd van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken bij patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met oxcarbazepine. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme is niet bekend.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	vermoeidheid
<i>Vaak</i>	asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
<i>Soms</i>	verhoging van hepatische enzymen; verhoging van alkalisch fosfatase in het bloed
<i>Zelden</i>	vermindering van T4 (klinische relevantie onbekend)
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
<i>Soms</i>	vallen

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

# Overgevoeligheid (inclusief multi-orgaan overgevoeligheid) gekenmerkt door symptomen zoals uitslag, koorts. Andere organen of systemen kunnen aangetast zijn, zoals het bloed en het lymfestelsel (bijvoorbeeld eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, lymfadenopathie, splenomegalie), lever (bijvoorbeeld hepatitis, abnormale leverfunctietesten), spieren en gewrichten (bijvoorbeeld gewrichtszwelling, myalgie, artralgie), zenuwstelsel (bijvoorbeeld leverencefalopathie), nieren (bijvoorbeeld nierfalen, interstitiële nefritis, proteïnurie), longen (bijvoorbeeld longoedeem, astma, bronchospasmen, interstitiële longaandoening, dyspneu), angio-oedeem.

† Serumnatriumconcentraties lager dan 125 mmol / L zijn waargenomen bij maximaal 2,7% van de met oxcarbazepine behandelde patiënten, met frequente vaak (zie rubriek 4.4). In de meeste gevallen is de hyponatriëmie asymptomatisch en hoeft de behandeling niet te worden aangepast.

Zeer zelden wordt de hyponatriëmie geassocieerd met tekenen en symptomen zoals toevallen, encefalopathie, een verlaagd bewustzijnsniveau, verwarring (zie ook “Zenuwstelselaandoeningen” voor verdere ongewenste effecten), visusstoornissen (bijv. wazig zien), hypothyreoïdie, braken en misselijkheid. Lage natriumconcentraties in het serum traden in het algemeen op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met oxcarbazepine, hoewel er patiënten waren die pas na meer dan 1 jaar na de start van de behandeling een serumnatriumconcentratie <125 mmol/l ontwikkelden (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij de volwassen populatie (zie rubriek 5.1).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld. De maximale dosis die werd ingenomen, was ongeveer 48.000 mg.

### Verschijnselen

Electrolyt- en vloeistofbalansstoornissen: hyponatriëmie

Oogaandoeningen: diplopie, miose, wazig zien

Maagdarmstelselaandoeningen: misselijkheid, braken, hyperkinesie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid

Onderzoeken: onderdrukking van de ademhalingsfrequentie, QTc-verlenging

Zenuwstelselaandoeningen: sufheid en slaperigheid, duizeligheid, ataxie en nystagmus, tremor, coördinatiestoornissen (abnormale coördinatie), convulsie, hoofdpijn, coma, verlies van bewustzijn, dyskinesie

Psychische stoornissen: agressie, opwinding, verwardheid

Bloedvataandoeningen: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspneu

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Er dient voor de juiste symptoombehandeling en ondersteunende behandelingen te worden gezorgd. Verwijdering van het geneesmiddel door middel van maagspoeling en/of inactivatie door toediening van actieve kool kan worden overwogen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, ATC-code: N03A F02

### Werkingsmechanisme

De farmacologische activiteit van oxcarbazepine komt vooral van de metaboliet (MHD) van oxcarbazepine (zie rubriek 5.2). Oxcarbazepine en MHD werken vermoedelijk hoofdzakelijk op basis van een blokkade van de voltagegevoelige natriumkanalen, wat leidt tot stabilisatie van gehyperexciteerde zenuwmembranen, inhibitie van het herhaaldelijk vuren van neuronen en verminderde verspreiding van de synaptische impulsen. Daarnaast zorgen vermoedelijk ook de toegenomen kaliumgeleiding en de modulatie van de calciumkanalen die bij hoge voltages worden geactiveerd voor de anticonvulsieve effecten. Er zijn geen significante interacties met neurotransmitter- of modulatorreceptorplaatsen in de hersenen gevonden.

### Farmacodynamische effecten

Oxcarbazepine en zijn actieve metaboliet (MHD) zijn bij dieren sterke en doeltreffende anticonvulsiva. Ze beschermden knaagdieren tegen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en, in mindere mate, clonische insulten en zorgden bij resusapen met aluminium implantaten voor het verdwijnen of verminderen van

chronisch terugkerende partiële aanvallen. Wanneer muizen en ratten gedurende respectievelijk 5 dagen en 4 weken dagelijks werden behandeld met oxcarbazepine of MHD, trad geen tolerantie (bijv. vermindering van anticonvulsieve activiteit) op voor tonisch-clonische aanvallen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectief, open-label, multicenter, niet-vergelijkend 24-uurs observationeel postmarketingonderzoek werd uitgevoerd in India. Uit een onderzoekspopulatie van 816 patiënten, werden 256 pediatrie patiënten (1 maand tot 19 jaar) met gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (hetzij secundair of primair) behandeld met oxcarbazepine monotherapie. De aanvangsdosering oxcarbazepine voor alle patiënten > 6 jaar was 8-10 mg/kg/dag, verdeeld over 2 doses. De aanvangsdosering voor de 27 patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 6 jaar had een dosisbereik van 4,62 - 27,27 mg/kg/dag en een onderhoudsdosering van 4,29 - 30,00 mg/kg/dag. Het primaire eindpunt was een verlaging van de frequentie van de aanvallen ten opzichte van baseline in week 24. In de leeftijdsgroep van 1 maand tot 6 jaar (n = 27) veranderde het aantal aanvallen van 1 [bereik] [1-12] naar 0 [0-2]. In de leeftijdsgroep van 7 jaar tot 12 jaar (n = 77) veranderde de frequentie van aanvallen van 1 [1-22] naar 0 [0-1] en in de leeftijdsgroep van 13-19 jaar (n = 152) veranderde de frequentie van aanvallen van 1 [1-32] naar 0 [0-3]. Er werden geen specifieke veiligheidsrisico's bij pediatrie patiënten vastgesteld. Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit de gegevens die de baten/risico's van het onderzoek bij kinderen jonger dan 6 jaar ondersteunen (zie rubriek 4.2). Op basis van de gegevens uit de gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken wordt het gebruik van oxcarbazepine niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet voldoende zijn aangetoond (zie rubriek 4.2).

#### Pediatrie patiënten

Er zijn twee gerandomiseerde, raterblinde, dosisgecontroleerde werkzaamheidsstudies (onderzoek 2339 en onderzoek 2340) uitgevoerd bij pediatrie patiënten van 1 maand tot <17 jaar oud (n = 31 patiënten van 6 tot <17 jaar; n = 189 patiënten in de leeftijd <6 jaar oud). Daarnaast is er een aantal open-label studies uitgevoerd waarin kinderen zijn ingeschreven. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van oxcarbazepine bij jongere kinderen (<6 jaar) vergelijkbaar met dat bij oudere kinderen (≥6 jaar). In sommige onderzoeken bij jongere kinderen (<4 jaar oud) en oudere kinderen (≥ 4 jaar oud) was er echter een ≥ 5-voudig verschil in het aantal patiënten met convulsies (respectievelijk 7,9% vs. 1,0%) en status epilepticus (Respectievelijk 5% versus 1%) waargenomen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van oxcarbazepine wordt oxcarbazepine volledig geabsorbeerd en in zeer sterke mate gemetaboliseerd tot zijn farmacologisch actieve metaboliet (MHD).

Na toediening van een enkele dosis van 600 mg oxcarbazepine aan gezonde mannelijke vrijwilligers in nuchtere toestand was de gemiddelde  $C_{max}$ -waarde van MHD 34  $\mu\text{mol/l}$ , met een corresponderende mediane  $t_{max}$  van 4,5 uur.

In een onderzoek naar de massabalans in de mens was slechts 2% van de totale radioactiviteit in het plasma toe te schrijven aan onveranderd oxcarbazepine, ongeveer 70% was toe te schrijven aan MHD en het restant aan minder belangrijke secundaire metabolieten die snel werden geëlimineerd.

Voedsel heeft geen effect op de absorptiesnelheid en -omvang van oxcarbazepine. Oxcarbazepine kan dan ook met of zonder voedsel worden ingenomen.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume van MHD is 49 liter.

Ongeveer 40% van het MHD hecht zich aan serumeiwitten, vooral aan albumine. De binding was niet afhankelijk van de serumconcentratie binnen het therapeutisch relevante bereik. Oxcarbazepine en MHD hechten zich niet aan alfa-1-zuur-glycoproteïne.

Oxcarbazepine en MHD passeren de placenta. In één geval waren de neonatale en maternale plasmaconcentratie MHD gelijk.

#### Biotransformatie

Oxcarbazepine wordt door cytosolische enzymen in de lever snel omgezet naar MHD, de stof die hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor het farmacologische effect van oxcarbazepine. MHD wordt verder gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur. Een kleine hoeveelheid (4% van de dosering) oxideert tot de farmacologisch inactieve metaboliet (10,11-dihydroxyderivaat, DHD).

#### Eliminatie

De klaring van oxcarbazepine uit het lichaam gebeurt vooral in de vorm van metabolieten die voornamelijk door de nieren worden uitgescheiden. Meer dan 95% van de dosering is terug te vinden in de urine, waarvan minder dan 1% in de vorm van onveranderd oxcarbazepine. Minder dan 4% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de feces. Ongeveer 80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als glucuroniden van MHD (49%) of in de vorm van onveranderd MHD (27%), 3% van de dosis wordt uitgescheiden als inactief DHD en 13% van de uitgescheiden dosis bestaat uit conjugaten van oxcarbazepine.

Oxcarbazepine wordt snel uit het plasma geëlimineerd, met een schijnbare halfwaardetijd van tussen de 1,3 en 2,3 uur. Daarentegen is de schijnbare halfwaardetijd van MHD in het plasma gemiddeld  $9,3 \pm 1,8$  uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Bij patiënten die tweemaal daags oxcarbazepine krijgen, wordt binnen 2-3 dagen de plateaufase van de plasmaconcentratie MHD bereikt. Tijdens de plateaufase verloopt de farmacokinetiek van MHD lineair en is er sprake van dosisproportionaliteit over het doseringsbereik van 300 tot 2400 mg/dag.

#### Bijzondere patiëntengroepen

##### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

De farmacokinetiek en het metabolisme van oxcarbazepine en MHD zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij mensen met een verminderde leverfunctie, na orale toediening van een enkele dosis van 900 mg. Lichte tot matige leverfunctiestoornissen hadden geen invloed op de farmacokinetiek van oxcarbazepine en MHD. Oxcarbazepine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

##### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Er is een lineair verband tussen de creatinineklaring en de renale klaring van MHD. Als oxcarbazepine wordt toegediend als een enkele dosis van 300 mg, is bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) de eliminatiehalfwaardetijd van MHD verlengd met 60-90% (16-19 uur) en de AUC verdubbeld in vergelijking met volwassenen met een normale nierfunctie (10 uur).

##### *Kinderen*

De farmacokinetiek van oxcarbazepine is ook onderzocht in klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten; ze kregen oxcarbazepine toegediend in een dosering van 10-60 mg/kg/dag. De voor gewicht gecorrigeerde MHD-klaring neemt af met de toename van leeftijd en gewicht en komt dicht bij die van volwassenen te liggen. De gemiddelde voor gewicht gecorrigeerde klaring bij kinderen tussen de 4 en 12 jaar is ongeveer 40% hoger dan bij volwassenen. Daarom gaat men ervan uit dat de blootstelling aan MHD bij deze kinderen ongeveer tweederde bedraagt van die van volwassenen, als ze met een vergelijkbare voor gewicht gecorrigeerde dosis worden behandeld. Naarmate hun gewicht toeneemt, zal bij patiënten van 13 jaar en ouder de voor gewicht gecorrigeerde klaring van MHD op hetzelfde niveau komen te liggen als bij volwassenen.

##### *Zwangerschap*

Uit gegevens van een beperkt aantal vrouwen blijkt dat de plasmaconcentratie MHD tijdens de zwangerschap geleidelijk kan dalen (zie rubriek 4.6)

#### *Ouderen*

Na toediening van een enkele (300 mg) en meerdere doses (600 mg/dag) oxcarbazepine aan oudere vrijwilligers (60-82 jaar oud) bleken de maximale plasmaconcentraties en AUC-waarden van MHD 30% - 60% hoger te liggen dan bij jongere vrijwilligers (18-32 jaar oud). Uit vergelijkingen van de creatinineklaring bij jonge en oudere vrijwilligers blijkt dat het verschil terug te voeren was op de leeftijdsgerelateerde vermindering van de creatinineklaring. Er zijn geen speciale dosisaanbevelingen noodzakelijk, aangezien de therapeutische doses individueel worden aangepast.

#### *Geslacht*

Er zijn geen geslachtsgerelateerde farmacokinetische verschillen gezien, noch bij kinderen, noch bij volwassenen of ouderen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek naar oxcarbazepine en de farmacologisch actieve metabooliet monohydroxyderivaat (MHD) op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit.

Er waren aanwijzingen voor nefrotoxiciteit in onderzoeken bij ratten naar toxiciteit bij herhaalde dosering, maar niet in onderzoeken bij honden of muizen.

#### Immunotoxiciteit

Uit immunostimulatoronderzoeken bij muizen is gebleken dat MHD (en in mindere mate ook oxcarbazepine) tot vertraagd optredende overgevoeligheid kan leiden.

#### Mutageniteit

Oxcarbazepine verhoogde mutatiefrequenties in een Ames-test *in vitro* in afwezigheid van metabolische activatie bij een van de vijf bacteriestammen. Oxcarbazepine en MHD leidden tot toename in chromosomale afwijkingen en/of polyploidie bij de Chinese hamster in een *in vitro* ovariumproef, in afwezigheid van metabolische activering. MHD was negatief in de Ames-test, en geen mutagene of clastogene activiteit werd gevonden met ofwel oxcarbazepine ofwel MHD in V79 Chinese hamstercellen *in vitro*. Oxcarbazepine en MHD waren beide negatief voor clastogene of aneugene effecten (micronucleusvorming) in een *in vivo* beenmergproef bij ratten.

#### Reproductietoxiciteit

De vruchtbaarheid in beide geslachten bij ratten werd niet beïnvloed door oxcarbazepine bij orale doses tot 150 mg/kg/dag, waarvoor geen veiligheidsmarge geldt. Een verstoring in de oestruscyclus en een lager aantal corpora lutea, implantaties en levende embryo's zijn waargenomen bij vrouwelijke dieren met MHD doseringen die vergelijkbaar zijn met die in mensen (zie rubriek 4.6).

In standaard reproductietoxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren en konijnen zijn effecten, zoals toename in de incidentie van embryofetale sterfte, en/of enige vertraging in de antenatale en/of postnatale groei van de nakomelingen, aangetoond bij doseringen die toxisch waren voor de moederdieren. In embryofetale toxiciteitsstudies die uitgevoerd werden met oxcarbazepine of met MHD in doses die ook bij de moeder toxiciteit veroorzaakten, werd bij één van de acht studies een foetale malformatie gezien (zie rubriek 4.6).

#### Carcinogeniciteit

Tijdens onderzoeken naar carcinogeniciteit werden granulairceltumoren geïnduceerd in de lever (ratten en muizen), de testes en de vrouwelijke geslachtsorganen (ratten) van behandelde dieren. Het optreden van levertumoren was zeer waarschijnlijk een gevolg van de inductie van microsomale leverenzymen; dit inductie-effect kan weliswaar niet worden uitgesloten, maar is bij patiënten die worden behandeld met

oxcarbazepine zwak of geheel afwezig. De testistumoren kunnen zijn ontstaan door een verhoogde concentratie luteïniserend hormoon. Aangezien een dergelijke toename bij mensen niet plaatsvindt, worden deze tumoren als niet klinisch relevant beschouwd. Een onderzoek naar de carcinogeniteit van MHD bij ratten liet een dosisgerelateerde toename zien van de incidentie van granulaireceltumoren van de vrouwelijke geslachtsorganen (cervix en vagina). Deze effecten deden zich voor bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren met de verwachte klinische blootstelling. Het ontwikkelingsmechanisme van deze tumoren is niet volledig opgehelderd maar kan gerelateerd zijn aan toegenomen oestradiolspiegels die specifiek zijn voor de rat. De klinische relevantie van deze tumoren is dan ook onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Hypromellose  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

#### Tabletomhulling

*300 mg filmomhulde tabletten*

Hypromellose  
Talk  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 8000  
IJzeroxide geel (E172)

*600 mg filmomhulde tabletten*

Hypromellose  
Talk  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 4000  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in ALU/PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen met 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 200 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Oxcarbazepine Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106160
Oxcarbazepine Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106161

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 december 2011  
Datum van laatste verlenging: 8 juli 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.7 en 4.8: 17 december 2025