

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eslicarbazepine Acetaat Aristo 200 mg tabletten
Eslicarbazepine Acetaat Aristo 400 mg tabletten
Eslicarbazepine Acetaat Aristo 600 mg tabletten
Eslicarbazepine Acetaat Aristo 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[200 mg] Elke tablet bevat 200 mg eslicarbazepineacetaat.
[400 mg] Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.
[600 mg] Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.
[800 mg] Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Eslicarbazepine Acetaat Aristo 200 mg tabletten

Witte tot gebroken witte tabletten, langwerpig en biconvex, met een breukstreep aan beide kanten, met een lengte van ongeveer 11,8 mm en een dikte van ongeveer 3,9 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Eslicarbazepine Acetaat Aristo 400 mg tabletten

Witte tot gebroken witte tabletten, langwerpig en biconvex, met een breukstreep aan beide kanten, met een lengte van ongeveer 15,0 mm en een dikte van ongeveer 4,9 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Eslicarbazepine Acetaat Aristo 600 mg tabletten

Witte tot gebroken witte tabletten, langwerpig en biconvex, met een breukstreep aan beide kanten, met een lengte van ongeveer 17,0 mm en een dikte van ongeveer 5,7 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Eslicarbazepine Acetaat Aristo 800 mg tabletten

Witte tot gebroken witte tabletten, langwerpig en biconvex, met een breukstreep aan beide kanten, met een lengte van ongeveer 18,9 mm en een dikte van ongeveer 6,1 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eslicarbazepine Acetaat Aristo is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met recent gediagnosticeerde epilepsie;
- aanvullende therapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ouder zijn dan 6 jaar met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Eslicarbazepine Acetaat Aristo kan als monotherapie worden ingenomen of aan bestaande anticonvulsieve therapie worden toegevoegd. De aanbevolen startdosering is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering worden verhoogd tot 1200 mg eenmaal daags. Sommige patiënten met een monotherapieregime kunnen gebaat zijn bij een dosering van 1600 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig, mits de nierfunctie niet is gestoord. Vanwege de zeer beperkte gegevens over het monotherapieregime met 1600 mg bij ouderen, wordt deze dosis niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar, met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CLCR) als volgt worden aangepast:

- CLCR >60 ml/min: geen dosisaanpassing noodzakelijk.
- CLCR 30-60 ml/min: startdosering van 200 mg (of 5 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags of 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) om de andere dag gedurende 2 weken, gevolgd door een dosering van 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags. Op basis van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- CLCR <30 ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar

De aanbevolen startdosering is 10 mg/kg/dag eenmaal daags. Op basis van de individuele respons moet de dosering in stappen van één week of twee weken van 10 mg/kg/dag naar 30 mg/kg/dag worden verhoogd. De maximale dosering bedraagt 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen van 6 jaar en jonger zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Eslicarbazepine Acetaat Aristo kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Overschakelen tussen preparaten

Op basis van gegevens over vergelijkende biologische beschikbaarheid voor de tablet en de suspensieformuleringen kunnen patiënten van de ene formulering naar de andere worden overgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere carboxamidederivaten (bijvoorbeeld carbamazepine, oxcarbazepine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptische werkzame stoffen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en een juiste behandeling dient overwogen te worden. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Eslicarbazepineacetaat is geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidenteel letsel kan toenemen.

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer met Eslicarbazepine Acetaat Aristo moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Huidreacties

Bij 1,2% van de totale populatie die met Eslicarbazepine Acetaat Aristo werd behandeld in klinische onderzoeken met epileptische patiënten, trad rash op als bijwerking. Er zijn gevallen van urticaria en angio-oedeem gemeld bij patiënten die Eslicarbazepine Acetaat Aristo gebruiken. Angio-oedeem in de context van overgevoeligheid/anafylactische reactie geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met eslicarbazepineacetaat onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Eslicarbazepine Acetaat Aristo. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Eslicarbazepine Acetaat Aristo onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënten dergelijke reacties hebben ontwikkeld, mag behandeling met Eslicarbazepine Acetaat Aristo bij deze patiënten op geen enkel moment worden hervat.

HLA-B* 1502-allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B* 1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise afkomst blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van ernstige huidreacties, bekend als het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De chemische structuur van eslicarbazepineacetaat is vergelijkbaar met die van carbamazepine en mogelijk hebben patiënten die positief testen op HLA-B*1502 na een behandeling met eslicarbazepineacetaat ook kans op SJS. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Deze personen dienen, waar mogelijk, gescreend te worden op dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde werkzame stoffen wordt opgestart. Indien patiënten van deze etnische afkomst positief testen op het HLA-B*1502-allel kan het gebruik van eslicarbazepineacetaat overwogen worden als men

denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische populaties (bijvoorbeeld meer dan 15% op de Filipijnen en in Maleisië) kan genetisch onderzoek bij risicopopulaties naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens suggereren dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane bijwerkingen, waaronder het SJS, TEN, geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS), of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze rash bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt sterk uiteen tussen etnische populaties. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2 tot 5% bij Europese populaties en ongeveer 10% bij de Japanse populatie. De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen van Europese afkomst, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling van een HLA-A*3101-screening ondersteunen voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse afkomst bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Hyponatriëmie

Bij 1,5% van de patiënten die behandeld werden met eslicarbazepineacetaat, werd hyponatriëmie als bijwerking gemeld. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit gepaard kan gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijvoorbeeld diuretica, desmopressine, carbamazepine), moet het natriumgehalte in het serum worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het serum worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine-laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met eslicarbazepineacetaat te worden stopgezet.

PR-interval

Verlengingen van het PR-interval zijn waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijvoorbeeld laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het PR-interval verlengen.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met CLCR <30 ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet eslicarbazepineacetaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Eslicarbazepine Acetaat Aristo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat

het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidering. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisme door CYP3A4 worden geëlimineerd (bijvoorbeeld simvastatine). Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Eslicarbazepine Acetaat Aristo of bij een wijziging van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Eslicarbazepine Acetaat Aristo wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing noodzakelijk is wanneer ze samen met Eslicarbazepine Acetaat Aristo worden toegediend. Eslicarbazepine heeft remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepineacetaat gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld fenytoïne).

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg eenmaal daags en carbamazepine 400 mg tweemaal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een inductie van glucuronidering. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Op basis van de individuele respons dient de dosis eslicarbazepineacetaat mogelijk te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid. Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags en fenytoïne tot een gemiddelde verlaging van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een inductie van glucuronidering, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een remming van CYP2C19. Op basis van de individuele respons dient de dosis eslicarbazepineacetaat mogelijk te worden verhoogd en de dosis fenytoïne te worden verlaagd.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine als lamotrigine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidering en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam af met 15%) aan tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet noodzakelijk. Vanwege de interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van

eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine aan, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening met valproaat of levetiracetam geen invloed had op de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Oxcarbazepine

Gelijktijdig gebruik van eslicarbazepineacetaat met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde afname van respectievelijk 37% en 42% in de systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol aan, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een inductie van CYP3A4. Daarom dienen vrouwen die zwanger kunnen worden geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met Eslicarbazepine Acetaat Aristo en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.6).

Simvastatine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde een gemiddelde afname van 50% in de systemische blootstelling aan simvastatine aan wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg eenmaal daags werd toegediend; dit werd hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is mogelijk noodzakelijk wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Rosuvastatine

Er was een gemiddelde afname van 36-39% in de systemische blootstelling bij gezonde proefpersonen, wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags werd toegediend. Het mechanisme van deze afname is onbekend, maar is mogelijk het gevolg van verstoring van de transporteractiviteit voor rosuvastatine alleen of in combinatie met inductie van zijn metabolisme. Omdat de relatie tussen blootstelling en geneesmiddelwerking onduidelijk is, wordt het monitoren van de respons op de therapie (bijvoorbeeld het cholesterolgehalte) aanbevolen.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags met warfarine toonde een kleine (23%), maar statistisch significante afname in blootstelling aan S-warfarine aan. Er was geen effect op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan het monitoren van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling van warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van eslicarbazepineacetaat 1200 mg eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat suggereert dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamine-oxidaseremmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er is aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Gespecialiseerd medisch advies over het potentiële risico voor een foetus dat wordt veroorzaakt door zowel aanvallen als een anti-epileptische behandeling wordt aanbevolen voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden die een anti-epileptische behandeling gebruiken, en vooral voor vrouwen die zwanger wensen te worden en vrouwen die zwanger zijn. Plotse stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden, aangezien dit tot aanvallen kan leiden, die ernstige gevolgen kunnen hebben voor zowel de vrouw als het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie de voorkeur voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, omdat therapie met meerdere AED's, afhankelijk van de betrokken AED's, gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor eslicarbazepineacetaat over dit risico.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat effectieve anticonceptie gebruiken. Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiemiddelen. Daarom dient een andere, effectieve en veilige anticonceptiemethode te worden toegepast gedurende de behandeling met en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethodes. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij de keuze voor de anticonceptiemethode moeten in elk geval de individuele omstandigheden worden beoordeeld en moet de patiënt bij het gesprek worden betrokken.

Risico's verbonden aan eslicarbazepineacetaat

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Een risico voor mensen (met inbegrip van ernstige aangeboren afwijkingen, neurologische ontwikkelingsstoornissen en andere effecten van reproductietoxiciteit) is onbekend.

Eslicarbazepineacetaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelingsopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen het risico.

Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger willen worden, dient het gebruik van Eslicarbazepine Acetaat Aristo zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te krijgen, in ieder geval tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen aan een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet is bewezen, kan een specifieke prenatale diagnose worden

aangeboden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gemeld. Uit voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend als preventieve maatregel in de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dieronderzoek heeft de excretie van eslicarbazepine in de moedermelk aangetoond. Aangezien een risico voor de zuigeling niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van eslicarbazepineacetaat op de vruchtbaarheid van de mens. Dieronderzoek heeft aantasting van de vruchtbaarheid na behandeling met eslicarbazepineacetaat aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Eslicarbazepine Acetaat Aristo heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name aan het begin van de behandeling. Daarom moeten patiënten worden geïnformeerd over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen kan worden aangetast, en patiënten moeten worden geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken (behandeling als aanvullende therapie en monotherapie) werden 2.434 patiënten met partieel beginnende aanvallen behandeld met eslicarbazepineacetaat (1.983 volwassen patiënten en 451 pediatrie patiënten) en bij 51% van deze patiënten traden er bijwerkingen op.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

De risico's die voor eslicarbazepineacetaat zijn vastgesteld, zijn voornamelijk op klasse gebaseerde, dosisafhankelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij placebogecontroleerde onderzoeken naar aanvullende therapie met volwassen epileptische patiënten en bij een onderzoek met werkzame controle naar monotherapie waarin eslicarbazepineacetaat werd vergeleken met carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen werd gemeld bij <3% van de proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met eslicarbazepineacetaat (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance, worden hieronder in een tabel weergegeven.

De volgende conventie werd gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$),

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen genoemd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance.

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie verminderde eetlust	Verstoorde elektrolytenhuishouding, dehydratie, hypochloremie	Ziektebeeld lijkend op syndroom van abnormale ADH-secretie met klachten en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de osmolaliteit van serum (bloed), braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische klachten en symptomen.
Psychische stoornissen		Insomnie	Psychotische stoornis, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, angst	

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid	Hoofdpijn, aandachtsstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis	Coördinatie afwijkend, geheugenstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, cerebellair syndroom, convulsie, perifere neuropathie, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, branderig gevoel, paresthesie, migraine	
Oogaandoeningen		Dubbelzien, wazig zien	Gezichtsvermogen afgenomen, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Draaierigheid	Hypacusie, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie (waaronder hypertensieve crisis), hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, perifere koude	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Epistaxis, pijn op de borst	
Maagdarmstelsel aandoeningen		Misselijkheid, braken, diarree	Constipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gingivitis, melena, tandpijn	Pancreatitis

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecie, droge huid, hyperhidrose, erytheem, huidaandoening, pruritus, allergische dermatitis	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, botstofwisselingsstoornis, spierzwakte, pijn in ledemaat	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineweginfectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis, asthenie	Malaise, koude rillingen, oedeem perifeer	
Onderzoeken		Gewichtstoename	Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloednatrium verlaagd, bloedchloride verlaagd, osteocalcine verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, leverenzymen verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, thermische brandwond	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oog- en zenuwstelselaandoeningen

Bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde onderzoeken, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: diplopie (11,4% van de proefpersonen met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,4% van de proefpersonen zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdig gebruik van

carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), en duizeligheid (30,0% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), zie rubriek 4.5.

PR-interval

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van het PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van het PR-interval (bijvoorbeeld AV-blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden.

Klassegerelateerde bijwerkingen

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, systemische lupus erythematosus of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten.

Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig worden behandeld met de structureel verwante anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine. Het mechanisme waarmee de botstofwisseling wordt beïnvloed is niet bekend.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde onderzoeken met patiënten van 2 t/m 18 jaar met partieel beginnende aanvallen (238 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 189 patiënten met placebo) traden er bijwerkingen op bij 35,7% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep die behandeld werd met eslicarbazepineacetaat, waren diplopie (5,0%), somnolentie (8,0%) en braken (4,6%). Het bijwerkingenprofiel van eslicarbazepineacetaat is over het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen in de leeftijdsgroep van 6 t/m 11 jaar die bij meer dan twee met eslicarbazepineacetaat behandelde patiënten werden waargenomen, waren diplopie (9,5%), somnolentie (7,4%), duizeligheid (6,3%), convulsie (6,3%) en misselijkheid (3,2%); in de leeftijdsgroep van 12 t/m 18 jaar waren dat somnolentie (7,4%), braken (4,2%), diplopie (3,2%) en vermoeidheid (3,2%). De veiligheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen van 6 jaar en jonger is nog niet vastgesteld.

Het veiligheidsprofiel van eslicarbazepineacetaat was over het algemeen gelijk bij volwassen en pediatrische patiënten, met uitzondering van agitatie (vaak, 1,3%) en abdominale pijn (vaak, 2,1%) die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Duizeligheid, somnolentie, vertigo, asthenie, loopstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis, gezichtsvermogen wazig, diarree, rash en hyponatiëmie kwamen minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen. Allergische dermatitis (soms, 0,8%) werd alleen gemeld bij de pediatrische patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn bij de pediatrische patiënten die afkomstig waren uit open-label verlengingen van de fase III-studie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product zonder nieuwe zorgwekkende bevindingen.

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.

4.9 Overdosering

Waargenomen symptomen na een overdosis eslicarbazepineacetaat zijn voornamelijk symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (bijv. allerlei soorten aanvallen, status epilepticus) en cardiale aandoeningen (bijv. hartritmestoornissen). Er is geen specifiek antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet op basis van de noodzaak worden toegepast. De metaboliëten van

eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. Elektrofysiologische in-vitro-onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt uitgesloten en herhaalde neuronale afvuring wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie is aangetoond in vier fase III dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij 1703 gerandomiseerde volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica. Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze onderzoeken niet als comedicaatie worden gebruikt. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 400 mg (alleen in onderzoek -301 en -302), 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. Eslicarbazepineacetaat 800 mg en 1200 mg eenmaal daags waren significant effectiever dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van $\geq 50\%$ (1581 geanalyseerd) in de fase III-onderzoeken bedroeg 19,3% voor placebo, 20,8% voor eslicarbazepineacetaat 400 mg, 30,5% voor eslicarbazepineacetaat 800 mg, en 35,3% voor eslicarbazepineacetaat 1200 mg per dag.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als monotherapie werd aangetoond in een dubbelblind onderzoek met werkzame controle (carbamazepine met gecontroleerde afgifte) bij 815 gerandomiseerde volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in eenmaaldaagse doses van 800 mg, 1200 mg en 1600 mg. De doses van het werkzame vergelijkingsmiddel, carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren 200 mg, 400 mg en 600 mg, tweemaal daags. Alle proefpersonen werden gerandomiseerd naar het laagste dosisniveau en werden uitsluitend bij het optreden van een aanval opgehoogd naar het volgende dosisniveau. Van de 815 gerandomiseerde patiënten werden 401 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat eenmaal daags [271 patiënten (67,6%) bleven op de dosis van 800 mg, 70 patiënten (17,5%) op de dosis van 1200 mg en 60 patiënten (15,0%) werden behandeld met 1600 mg]. Bij de primaire werkzaamheidsanalyse, waarbij uitvallers als niet-respondenten werden beschouwd, werd 71,1% van de proefpersonen in de groep met eslicarbazepineacetaat geclassificeerd als aanvalsvrij en 75,6% in de groep met carbamazepine met gecontroleerde afgifte tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode (gemiddeld risicoverschil -4,28%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-10, 30; 1,74]). Het behandeldeffect dat tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode werd waargenomen, bleef gedurende een behandeling van 1 jaar gehandhaafd, waarbij 64,7% van de proefpersonen met eslicarbazepineacetaat en 70,3% van de proefpersonen met carbamazepine met gecontroleerde afgifte werden geclassificeerd als aanvalsvrij (gemiddeld risicoverschil -5,46%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-11,88; 0,97]). Bij de analyse van therapiefalen (risico van aanvallen) op basis van tijd-tot-voorval-analyse (Kaplan-Meier-analyse en Cox-regressie) waren de Kaplan-Meier-

schattingen van het risico van aanvallen aan het eind van de evaluatieperiode 0,06 met carbamazepine en 0,12 met eslicarbazepineacetaat en aan het eind van 1 jaar met een verder gestegen risico 0,11 met carbamazepine en 0,19 met eslicarbazepineacetaat ($p=0,0002$).

Na 1 jaar was de waarschijnlijkheid dat proefpersonen zich terugtrokken vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid 0,26 voor eslicarbazepineacetaat en 0,21 voor carbamazepine met gecontroleerde afgifte.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als omzetting naar monotherapie werd geëvalueerd in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij 365 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 1200 mg en 1600 mg, eenmaal daags. De aanvalsvrije percentages tijdens de volledige periode van 10 weken met monotherapie waren respectievelijk 7,6% (1600 mg) en 8,3% (1200 mg) in het ene onderzoek en 10,0% (1600 mg) en 7,4% (1200 mg) in het andere onderzoek.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (elk 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondden 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapie-regimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen ($N=27$) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapie-onderzoek.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partieel beginnende aanvallen bij kinderen werden geëvalueerd in één fase II-onderzoek bij kinderen in de leeftijd van 6 t/m 16 jaar ($N=123$) en in één fase III-onderzoek bij kinderen in de leeftijd van 2 t/m 18 jaar ($N=304$). Beide onderzoeken waren dubbelblind en placebogecontroleerd en hadden een onderhoudsduur van respectievelijk 8 weken (onderzoek 208) en 12 weken (onderzoek 305). Studie 208 omvatte 2 aanvullende, daaropvolgende, langdurige open-label verlengingen (1 jaar in deel II en 2 jaar in deel III) en studie 305 omvatte 4 daaropvolgende, langdurige open-label verlengingsperiodes (1 jaar in deel II, III en IV en 2 jaar in deel V). Eslicarbazepineacetaat werd getest bij doses van 20 en 30 mg/kg/dag tot een maximum van 1200 mg/dag. De streefdosis was 30 mg/kg/dag in onderzoek 208 en 20 mg/kg/dag in onderzoek 305. Doseringen konden worden aangepast op basis van verdraagbaarheid en respons op de behandeling.

In de dubbelblinde periode van het fase II-onderzoek was evaluatie van de werkzaamheid een secundaire doelstelling. De least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie vanaf baseline tot onderhoudsperiode was significant ($p<0,001$) hoger met eslicarbazepineacetaat (-34,8%) vergeleken met placebo (-13,8%). Tweeënveertig patiënten (50,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 10 patiënten (25,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een significant verschil ($p=0,009$).

In de dubbelblinde periode van het fase III-onderzoek was de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie met eslicarbazepineacetaat (-18,1% versus baseline) verschillend vergeleken met placebo (-8,6% versus baseline), maar niet statistisch significant ($p=0,2490$). Eenveertig patiënten (30,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 40 patiënten (31,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een niet-significant verschil ($p=0,9017$). Post hoc subgroepanalyses werden uitgevoerd voor het fase III-onderzoek op basis van leeftijdsstrata en ouder dan 6 jaar, alsook op basis van dosis. Bij kinderen ouder dan 6 jaar waren 36 patiënten (35,0%) in de

groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 29 patiënten (30,2%) in de placebogroep respondenten ($p = 0,4759$) en de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was hoger in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met placebo (-24,4% versus -10,5%); het verschil van 13,9% was echter niet statistisch significant ($p = 0,1040$). In totaal werd 39% van de patiënten in onderzoek 305 opgetitreerd naar de maximaal mogelijke dosis (30 mg/kg/dag). Van hen, wanneer patiënten van 6 jaar en jonger buiten beschouwing worden gelaten, waren 14 (48,3%) en 11 (30,6%) van de patiënten in respectievelijk de groep met eslicarbazepineacetaat en de placebogroep respondenten ($p = 0,1514$). Hoewel de deugdelijkheid van deze post hoc subgroep analyses beperkt is, suggereren de gegevens een leeftijds- en dosisafhankelijke toename in effectgrootte.

In de daaropvolgende 1 jaar durende open-label verlenging (deel II) van de fase III-studie (ITT-groep $N = 225$) was het totale percentage respondenten 46,7% (gestaag stijgend van 44,9% (week 1-4) tot 57,5% (week > 40)). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 6,1 (dalend van 7,0 (week 1-4) tot 4,0 (week > 40), wat resulteerde in een mediane relatieve verandering vergeleken met de periode bij baseline van -46,7%). De mediane relatieve verandering was groter in de vorige placebogroep (-51,4%) dan in de vorige ESL-groep (-40,4%). Het percentage patiënten met exacerbatie (stijging van $\geq 25\%$) vergeleken met de periode bij baseline was 14,2%.

In de daaropvolgende 3 open-label verlengingen (ITT-groep $N = 148$) was het totale percentage respondenten 26,6% bij vergelijking met de baseline in deel III-V (ofwel de laatste 4 weken van deel II). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 2,4 (wat resulteerde in een mediane relatieve verandering ten opzichte van de baseline in deel III-V van -22,9%). De totale mediane relatieve afname in deel I was groter bij patiënten die werden behandeld met ESL (-25,8%) dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (-16,4%). Het totale percentage patiënten met exacerbatie (toename van $\geq 25\%$) vergeleken met de baseline in deel III-V was 25,7%.

Van de 183 patiënten die deel I en II van de studie voltooiden, waren 152 patiënten opgenomen in deel III. Van deze patiënten hadden 65 patiënten tijdens het dubbelblinde gedeelte van de studie ESL ontvangen en 87 patiënten placebo. 14 patiënten (9,2%) voltooiden een open-label behandeling met ESL tot en met deel V. De meest voorkomende reden voor terugtrekking tijdens een deel van de studie was een verzoek van de opdrachtgever (30 patiënten in deel III [19,7% van de patiënten die deelnamen aan deel III], 9 in deel IV [9,6% van de patiënten die deelnamen aan deel IV] en 43 in deel V [64,2% van de patiënten die deelnamen aan deel V]).

Met inachtneming van de beperkingen van open-label ongecontroleerde gegevens bleef de langetermijnrespons op eslicarbazepineacetaat in de open-label delen van de studie in het algemeen gehandhaafd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met eslicarbazepineacetaat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met een behandeling van epilepsie met partieel beginnende aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft doorgaans beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De C_{\max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt (t_{\max}). De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide. De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op

significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in hoge mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytische 'first pass'-metabolisme. De steady state plasmaconcentraties worden na 4 tot 5 dagen van eenmaaldaagse dosering bereikt, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In onderzoeken met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

Eslicarbazepine is een zwakke inductor van CYP3A4 en heeft over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19 (zoals vermeld in rubriek 4.5).

In onderzoeken met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte inductie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidering waargenomen.

Eliminatie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd, in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer twee derde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een onderzoek bij volwassen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Eslicarbazepine Acetaat Aristo is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar, met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen in de leeftijd van 2 t/m 6 jaar wordt het gebruik van eslicarbazepineacetaat niet aanbevolen. Op deze leeftijd heeft de intrinsieke activiteit van het eliminatieproces nog geen rijping bereikt.

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Onderzoeken met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van

eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

Pediatrische patiënten

Vergelijkbaar met wat er bij volwassenen gebeurt, wordt eslicarbazepineacetaat in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft doorgaans beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De C_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt (t_{max}). Gebleken is dat lichaamsgewicht een effect heeft op distributievolume en klaring. Verder kon een rol van leeftijd onafhankelijk van gewicht ten aanzien van klaring van eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten, vooral bij de jongste leeftijdsgroep (2 t/m 6 jaar).

Kinderen van 6 jaar en jonger

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat in de subgroep van kinderen in de leeftijd van 2 t/m 6 jaar doseringen van 27,5 mg/kg/dag en 40 mg/kg/dag nodig zijn om blootstellingen te bereiken die equivalent zijn aan de therapeutische doseringen van 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat vergelijkbare blootstelling aan eslicarbazepine is waargenomen tussen 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen met respectievelijk 800 en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dieronderzoek werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgesteld.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet waargenomen in onderzoeken met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in het carcinogeniteitsonderzoek bij muizen; deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Onderzoeken met juveniele dieren

In onderzoeken met herhaalde doses bij juveniele honden was het toxiciteitsprofiel vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassen dieren. In het onderzoek van 10 maanden werden verlagingen van botmineraalinhoud, botgebied en/of botmineraaldichtheid van de lendenwervels en/of het bovenbeen waargenomen bij vrouwtjesdieren die hoge doses kregen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine bij kinderen.

Genotoxiciteitsonderzoeken met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

Bij vrouwelijke ratten werd aantasting van de vruchtbaarheid waargenomen; afnames van implantaties en levende embryo's die in het vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden gezien, kunnen ook wijzen op effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid; de aantallen corpora lutea werden echter niet beoordeeld. Eslicarbazepineacetaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar induceerde wel skeletafwijkingen bij muizen. Vertraagde ossificatie, afname van het foetaal gewicht, een toename van geringe skelet- en viscerale afwijkingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses in embryotoxische onderzoeken bij muizen, ratten en konijnen. Een vertraging in de seksuele ontwikkeling van de F1-generatie werd waargenomen in peri-/postnatale onderzoeken bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Croscarmellose natrium
Povidon K30
Magnesiumstearaat

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

Doorzichtige of ondoorzichtige PVC-PdVC/Alu blisterverpakkingen geplaatst in kartonnen dozen met 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

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

200 mg: RVG 121343
400 mg: RVG 121344
600 mg: RVG 121345
800 mg: RVG 121346

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2018
Datum van laatste verlenging: 19 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.6 en 4.8: 2 november 2022