

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxcarbazepine Umedica 150 mg, filmomhulde tabletten
Oxcarbazepine Umedica 300 mg, filmomhulde tabletten
Oxcarbazepine Umedica 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oxcarbazepine Umedica 150 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg oxcarbazepine.
Oxcarbazepine Umedica 300 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg oxcarbazepine.
Oxcarbazepine Umedica 600 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg oxcarbazepine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Oxcarbazepine Umedica 150 mg, filmomhulde tabletten
Lichtgele tot bruinachtig lichtgroene, ovale, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden en met de inscriptie 'OX150' aan één zijde. Afmetingen: 11,00 mm ± 0,20 mm × 5,50 mm ± 0,20 mm.
Oxcarbazepine Umedica 300 mg, filmomhulde tabletten
Lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden en met de inscriptie 'OX300' aan één zijde. Afmetingen: 15,00 mm ± 0,20 mm × 6,50 mm ± 0,20 mm.
Oxcarbazepine Umedica 600 mg, filmomhulde tabletten
Lichtroze tot roze, ovale, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden en met de inscriptie 'OX600' aan één zijde. Afmetingen: 18,47 mm ± 0,20 mm × 7,95 mm ± 0,20 mm.

De filmomhulde tabletten kunnen worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxcarbazepine Umedica is geïndiceerd voor de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.

Oxcarbazepine is zowel geschikt voor gebruik in monotherapie als voor gebruik in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zowel bij mono- als polytherapie wordt de behandeling met Oxcarbazepine Umedica gestart met een klinisch effectieve dosis verdeeld over twee innamen. Afhankelijk van de klinische respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden. Indien andere anti-epileptica door oxcarbazepine worden

vervangen, dient de dosis van de andere anti-epileptica geleidelijk te worden verlaagd terwijl de therapie met oxcarbazepine wordt gestart. In het geval van polytherapie kan het nodig zijn de dosis van de andere anti-epileptica te verlagen en/of de dosis van Oxcarbazepine Umedica langzamer te verhogen i.v.m. een verhoogde totale hoeveelheid anti-epileptica (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 Umedica worden aangepast (op basis van plasmaspiegels die 2-4 uur na dosering zijn gemeten) om de piekplasmaspiegels van MHD < 35 mg/l te houden.

Volwassenen

Monotherapie

Aanbevolen initiële dosis

Oxcarbazepine Umedica moet gestart worden met een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) verdeeld over 2 doses.

Onderhoudsdosis

Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag met tussenpozen van ongeveer een week totdat de gewenste klinische respons wordt bereikt. Therapeutische effecten worden bereikt met doses tussen 600 mg/dag en 2.400 mg/dag. In gecontroleerde monotherapie onderzoeken bij patiënten, die op dat moment niet behandeld werden met anti-epileptica, bleek 1.200 mg/dag een effectieve dosis. Bij minder gevoelige patiënten, die overgezet werden van andere anti-epileptica naar monotherapie met Oxcarbazepine Umedica, bleek een dosis van 2.400 mg/dag effectief.

Maximaal aanbevolen dosis

Onder gecontroleerde omstandigheden in een ziekenhuis zijn dosistoename van maximaal 2.400 mg/dag in 48 uur voorgekomen.

Polytherapie

Aanbevolen initiële dosis

Oxcarbazepine Umedica moet worden gestart met een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) verdeeld over 2 doses.

Onderhoudsdosis

Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag met tussenpozen van ongeveer een week totdat de gewenste klinische respons is bereikt. Therapeutische effecten worden bereikt met doses tussen 600 mg/dag en 2.400 mg/dag.

Maximaal aanbevolen dosis

Dagelijkse doses van 600 tot 2.400 mg/dag bleken effectief in onderzoek met gecontroleerde polytherapie, hoewel de meeste patiënten niet in staat waren de dosis van 2.400 mg/dag te verdragen zonder verlaging van de overige anti-epileptica. Dit kwam met name door het optreden van bijwerkingen gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel. Dagelijkse doses boven 2.400 mg/dag zijn niet systematisch onderzocht in het 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 dosis wordt aanbevolen bij ouderen met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie onderstaande informatie "Patiënten met nierfunctiestoornissen").

Nauwgezette controle van natriumspiegels is vereist bij patiënten met een verhoogd risico op

hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis is het aanpassen van de dosis niet nodig. Oxcarbazepine Umedica is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen; daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) dient de therapie met Oxcarbazepine Umedica te worden gestart met de helft van de normale aanvangsdosis (300 mg/dag). Deze dosis dient in tenminste wekelijkse intervallen te worden verhoogd totdat de gewenste klinische respons is bereikt (zie rubriek 5.2).

Het kan nodig zijn om het ophogen van de dosis zorgvuldiger te observeren bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Aanbevolen initiële dosis

Bij mono- en polytherapie dient de behandeling met Oxcarbazepine Umedica te worden gestart met een dosis van 8-10 mg/kg/dag verdeeld over twee doses.

Onderhoudsdosis

In polytherapie studies werd aangetoond dat een onderhoudsdosering van 30-46 mg/kg/dag, die bereikt werd in twee 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 dosis

Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis 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 Umedica wordt aanbevolen voor het gebruik bij kinderen vanaf 6 jaar en ouder. In gecontroleerde klinische studies met ongeveer 230 kinderen jonger dan 6 jaar (vanaf 1 maand en ouder) zijn de veiligheid en werkzaamheid onderzocht. Oxcarbazepine wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet voldoende zijn aangetoond. Alle bovenstaande dosisaanbevelingen (voor volwassenen, ouderen en kinderen) zijn gebaseerd op de onderzochte doses in klinische onderzoeken voor alle leeftijdsgroepen. Indien nodig kunnen lagere startdoseringen overwogen worden.

Wijze van toediening

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. Er is een Oxcarbazepine Umedica suspensie voor oraal gebruik beschikbaar voor kinderen die geen tabletten kunnen doorslikken of wanneer de benodigde dosering niet toegediend kan worden met gebruik van de tabletten.

Oxcarbazepine Umedica kan met of 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

Klasse I (directe) overgevoeligheidsreacties, waaronder huiduitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem en meldingen van anafylaxie, zijn gemeld in de post-marketing periode. Meldingen van anafylaxie en angio-oedeem, waarbij het strottenhoofd, glottis, lippen en oogleden betrokken waren, zijn gemeld bij

patiënten na inname van de eerste of daaropvolgende doses Oxcarbazepine Umedica. Wanneer een patiënt deze reacties ontwikkelt na inname van Oxcarbazepine Umedica, dient het gebruik van het geneesmiddel stopgezet te worden en een alternatieve behandeling te worden gestart.

Men dient patiënten, die overgevoeligheidsreacties bij carbamazepine ontwikkelen, te informeren over het feit dat zij ongeveer 25-30% kans hebben op overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld ernstige huidreacties) bij Oxcarbazepine Umedica (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties, waaronder multi-orgaan overgevoeligheidsreacties, kunnen ook optreden bij patiënten zonder een bekende overgevoeligheid voor carbamazepine. Dergelijke reacties kunnen de huid, de lever, het bloed en het lymfestelsel of andere organen aantasten, hetzij individueel, hetzij gezamenlijk in de context van een systemische reactie (zie rubriek 4.8). In het algemeen dient men de toediening van Oxcarbazepine Umedica onmiddellijk te staken, als zich tekenen en symptomen voordoen van overgevoeligheidsreacties.

Dermatologische effecten

Ernstige dermatologische reacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) en erythema multiforme zijn zeer zelden gerapporteerd in associatie met het gebruik van Oxcarbazepine Umedica. Voor patiënten met ernstige dermatologische reacties kan ziekenhuisopname noodzakelijk zijn, aangezien deze aandoeningen levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Gevallen die geassocieerd werden met Oxcarbazepine kwamen bij zowel kinderen als volwassenen voor. De gemiddelde tijd voordat de eerste symptomen optraden was 19 dagen. Er werden enkele geïsoleerde gevallen van herhaling van het optreden van de ernstige huidreacties gemeld, wanneer de patiënt opnieuw werd blootgesteld aan Oxcarbazepine Umedica. Patiënten die een huidreactie ontwikkelen bij gebruik van oxcarbazepine, dienen direct geëvalueerd te worden en de behandeling met oxcarbazepine dient onmiddellijk stopgezet te worden, tenzij de huiduitslag duidelijk niet gerelateerd is aan het geneesmiddel. In het geval dat de behandeling stopgezet wordt, dient vervanging van Oxcarbazepine Umedica met andere anti-epileptische behandeling overwogen te worden om onthoudingsaanvallen te voorkomen. Oxcarbazepine Umedica dient niet opnieuw te worden gebruikt bij patiënten, die met de behandeling gestopt zijn als gevolg van overgevoeligheidsreacties (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 ernstige huidreacties, bekend als Stevens-Johnson syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) wanneer behandeld met carbamazepine. Aangezien de chemische structuur van oxcarbazepine vergelijkbaar is met die van carbamazepine, is het mogelijk dat patiënten die positief zijn voor HLA-B*1502 ook het risico kunnen lopen op SJS/TEN na behandeling met Oxcarbazepine Umedica. Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat een dergelijke associatie bestaat met oxcarbazepine. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers onder Han-Chinezen en Thai is ongeveer 10%. Voordat behandeling met carbamazepine of een chemisch gerelateerde werkzame stof wordt gestart, dienen deze mensen waar mogelijk te worden gescreend op dit allel. Indien patiënten van deze afkomst positief zijn getest op het HLA-B*1502-allel, kan het gebruik van oxcarbazepine worden overwogen indien de voordelen groter worden geacht 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 bijv. patiënten van Europese afkomst, bij onderzochte Afrikaanse en Spaans-Portugese 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 tweemaal de allelfrequentie.

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

Er zijn enkele gegevens die erop wijzen dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine veroorzaakte cutane bijwerkingen, waaronder SJS, TEN, geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie (DRESS) of minder ernstig acute gegeneraliseerde

exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapulaire huiduitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

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 – mensen van andere afkomst

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 en 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 inheemse bevolkingsgroepen in dezelfde regionen wordt de frequentie geschat tussen 10% en 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 tweemaal 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 gerelateerde stoffen wordt begonnen. Indien van patiënten van Europese afkomst of van Japanse origine bekend is dat ze positief zijn voor het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch verwante verbindingen worden overwogen indien de voordelen groter worden geacht 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 Umedica 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 huiduitslag. De ontwikkeling van deze ernstige cutane bijwerkingen en de gerelateerde morbiditeit als gevolg van andere mogelijke factoren zoals dosis van het anti-epilepticum, 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

Serum natriumconcentraties lager dan 125 mmol/l, die meestal asymptomatisch zijn en geen aanpassing van de therapie behoeven, zijn bij 2,7% van de patiënten die met Oxcarbazepine Umedica werden behandeld geconstateerd. De ervaring uit klinische onderzoeken toont aan dat het natriumgehalte zich herstelde nadat de Oxcarbazepine Umedica dosis werd verlaagd, werd gestopt, of nadat de patiënt conservatief werd behandeld (bijvoorbeeld beperkte vochtinname). Het wordt aanbevolen om in de volgende gevallen het natriumgehalte in het serum vóór het begin van de

behandeling te bepalen: patiënten met reeds bestaande nierafwijkingen geassocieerd met een lage natriumwaarde (bijv. in het geval van symptomen die lijken op het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon [ADH]) of bij patiënten die tegelijk behandeld worden met natriumverlagende geneesmiddelen (bijvoorbeeld diuretica, desmopressine) en NSAIDs (bijvoorbeeld indometacine). Het natriumgehalte in het serum dient vervolgens na ongeveer twee weken, en daarna met maandelijkse intervallen bepaald te worden gedurende de eerste drie maanden van de behandeling, of anderszins naar gelang de klinische behoefte. Deze risicofactoren kunnen met name van toepassing zijn voor oudere patiënten. Voor patiënten die ingesteld zijn op oxcarbazepine en beginnen met natrium-verlagende geneesmiddelen, kan dezelfde aanpak voor het bepalen van de natriumwaarde gevolgd worden. In het algemeen, indien zich klinische symptomen voordoen die kunnen wijzen op hyponatriëmie tijdens de behandeling met Oxcarbazepine Umedica (zie rubriek 4.8), kan men overwegen het serum natriumgehalte te bepalen. Bij de overige patiënten kan het serum natriumgehalte worden bepaald als onderdeel van het routinematige laboratoriumonderzoek.

Bij alle patiënten met hartinsufficiëntie en secundair hartfalen moet het gewicht regelmatig worden gemeten om het optreden van vochtretentie te kunnen bepalen. In het geval van vochtretentie of bij een verslechtering van de hartconditie dient de serumnatriumwaarde te worden bepaald. Indien hyponatriëmie wordt waargenomen is wateronthouding een belangrijke tegenmaatregel. Aangezien oxcarbazepine zeer zelden kan leiden tot verzwakking van de hartgeleiding, dienen patiënten met preëxistente geleidingsstoornissen (bijvoorbeeld atrioventriculair blok, aritmieën) zorgvuldig gevolgd te worden.

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

In zeer zeldzame gevallen werd hepatitis gemeld, die in de meeste gevallen goed afliep. Wanneer de verdenking op een hepatische aandoening aanwezig is, dient de leverfunctie geëvalueerd te worden en moet overwogen worden de behandeling met Oxcarbazepine Umedica stop te zetten. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 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 rubrieken 4.2 en 5.2).

Hematologische effecten

Er zijn zelden meldingen gedaan van agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie bij patiënten die behandeld werden met Oxcarbazepine (zie rubriek 4.8). Wanneer zich enig bewijs ontwikkelt van significante beenmergdepressie moet stopzetting van het geneesmiddel overwogen worden.

Suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en –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 –gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico door oxcarbazepine niet uit. Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en –gedrag en een geschikte behandeling moet overwogen worden. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat als er zich tekenen van suïcidale ideevorming of –gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

Hormonale anticonceptiemiddelen

Vrouwelijke patiënten van vruchtbare leeftijd dienen erop attent te worden gemaakt dat door het gelijktijdige gebruik van oxcarbazepine en hormonale anticonceptiemiddelen deze laatste ineffectief kunnen worden (zie rubriek 4.5). Aanvullende, niet-hormonale vormen van anticonceptie worden aanbevolen tijdens het gebruik van Oxcarbazepine Umedica.

Alcohol

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van alcohol tijdens de behandeling met Oxcarbazepine Umedica, als gevolg van een mogelijk additief sedatief effect.

Discontinuering

Zoals ook het geval is bij andere anti-epileptica, dient de dosis van Oxcarbazepine Umedica geleidelijk te worden verminderd om het risico op een toename van de aanvalsfrequentie zo klein mogelijk te maken.

Controle van plasmaspiegels

Hoewel de correlatie tussen dosering en plasmaspiegels van oxcarbazepine, en ook tussen plasmaspiegels en klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid tamelijk zwak 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 rubrieken 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 de farmacologisch actieve metabooliet (het monohydroxy-derivaat, MHD) zijn *in vitro* en *in vivo* zwakke inductoren van de cytochroom P450 enzymen CYP3A4 en CYP3A5, die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van een erg groot aantal geneesmiddelen, waaronder immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus), orale anticonceptiva (zie hieronder) en sommige andere anti-epileptica (bijvoorbeeld carbamazepine). Dit kan resulteren in een lagere plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen (zie de tabel hieronder, die de resultaten met andere anti-epileptica samenvat).

Oxcarbazepine en MHD zijn *in vitro* zwakke inductoren van UDP-glucuronyltransferases (effecten op specifieke enzymen van deze familie zijn niet bekend). Hierdoor kunnen oxcarbazepine en MHD *in vivo* een gering inducerend effect hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die grotendeels uitgescheiden worden door conjugatie via de UDP-glucuronyltransferases. Wanneer een behandeling met Oxcarbazepine Umedica wordt gestart of de dosering wordt gewijzigd, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van inductie wordt bereikt.

Als de behandeling met Oxcarbazepine Umedica wordt afgebroken, kan een dosisverlaging van de co-medicatie noodzakelijk zijn. Hierover dient een beslissing te worden genomen aan de hand van regelmatige klinische controle en/of plasmaconcentratie controle. Het is aannemelijk dat de inductie geleidelijk afneemt over een periode van 2 tot 3 weken nadat de behandeling is stopgezet.

Hormonale anticonceptiva: van Oxcarbazepine Umedica is aangetoond dat het invloed heeft op de twee bestanddelen van orale anticonceptiva: ethinylestradiol (EO) en levonorgestrel (LNG). De gemiddelde AUC waarden van EO en LNG namen af met respectievelijk 48-52% en 32-52%. Hierdoor kan het gelijktijdige gebruik van oxcarbazepine met hormonale anticonceptiva deze anticonceptiva onbetrouwbaar maken (zie rubriek 4.4). Een andere betrouwbare contraceptieve methode dient gebruikt te worden.

Enzyminhibitie

Oxcarbazepine en MHD inhiberen CYP2C19. Hierdoor kunnen interacties optreden wanneer hoge doses oxcarbazepine tegelijk met geneesmiddelen worden toegediend, die hoofdzakelijk door CYP2C19 gemetaboliseerd worden (bijvoorbeeld fenytoïne). Fenytoïne plasmaconcentraties namen toe tot 40%, wanneer Oxcarbazepine Umedica in doseringen boven 1.200 mg/dag werd gegeven (zie

de tabel hieronder, die de resultaten met andere anti-epileptica samenvat). In dit geval kan een dosisverlaging van gelijktijdig toegediend fenytoïne noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Anti-epileptica en enzyminducerende geneesmiddelen

Mogelijke interacties tussen oxcarbazepine en andere anti-epileptica zijn in klinische studies onderzocht. Het effect van deze interacties op de gemiddelde AUC's en de C_{min} worden in de volgende tabel samengevat:

Tabel met samenvatting van geneesmiddeleninteracties tussen Oxcarbazepine Umedica en anti-epileptica

Anti-epilepticum	Invloed van Oxcarbazepine Umedica op anti-epileptica	Invloed van anti-epileptica op MHD
Gelijktijdig gebruikt	Concentratie	Concentratie
Carbamazepine	0-22% vermindering (30% toename van carbamazepine-epoxide)	40% vermindering
Clobazam	Niet bestudeerd	Geen invloed
Felbamaat	Niet bestudeerd	Geen invloed
Lamotrigine	Geen invloed	Geen invloed
Fenobarbital	14 – 15% toename	30 – 31% vermindering
Fenytoïne	0 – 40% toename	29 – 35% vermindering
Valproïnezuur	Geen invloed	0 – 18% vermindering

Er is aangetoond dat sterke inductoren van cytochroom P450 enzymen en/of UGT (zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) tot verminderde plasma-/serumconcentraties (29 – 49%) van MHD bij volwassenen leiden. Wanneer één van de drie enzyminducerende anti-epileptica gelijktijdig werd toegediend bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 12 jaar, nam de MDH-klaring met ongeveer 35% toe in vergelijking met monotherapie. Gelijktijdige behandeling van Oxcarbazepine met lamotrigine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op bijwerkingen (misselijkheid, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn). Wanneer één of meerdere anti-epileptica tegelijk worden toegediend met Oxcarbazepine Umedica, dient een voorzichtige dosisaanpassing en/of regelmatige plasmaconcentratiebepaling overwogen te worden afhankelijk van de omstandigheden, in het bijzonder bij kinderen, die gelijktijdig worden behandeld met lamotrigine.

Er is geen auto-inductie van Oxcarbazepine Umedica waargenomen.

Andere geneesmiddelinteracties

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

Gezien de structurele overeenkomst van oxcarbazepine met tricyclische antidepressiva, is interactie tussen oxcarbazepine en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) theoretisch mogelijk.

Patiënten die tricyclische antidepressiva gebruikten waren geïncludeerd in het klinisch onderzoek.

Hierbij werden geen klinisch relevante interacties geobserveerd.

De combinatie van lithium en oxcarbazepine zou een verhoogde neurotoxiciteit kunnen veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptiemaatregelen

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

Zwangerschap

Risico geassocieerd met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:

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

polytherapie met valproaat.

Bovendien dient een effectieve behandeling met anti-epileptica niet onderbroken te worden, aangezien verergering van de aandoening schadelijk is voor zowel de moeder als de foetus.

Risico geassocieerd met oxcarbazepine:

Er is een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (300-1.000 zwangerschapsuitkomsten). De gegevens over oxcarbazepine gerelateerd aan aangeboren afwijkingen zijn echter beperkt. Er is geen stijging van het totale percentage afwijkingen met Oxcarbazepine Umedica vergeleken met het percentage in de algemene populatie (2-3%). Desondanks kan, met deze hoeveelheid gegevens, een matig teratogeen risico niet volledig worden uitgesloten. 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 10^e 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 behandeld worden met Oxcarbazepine zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van dit product zorgvuldig 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 anti-epileptische behandeling met oxcarbazepine niet onderbroken worden, aangezien een verslechtering van de aandoening voor zowel de moeder als de foetus schadelijk is.

Controle en preventie:

Sommige anti-epileptica kunnen bijdragen aan foliumzuurdeficiëntie, die mede foetale afwijkingen kan veroorzaken. Suppletie van foliumzuur wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van deze suppletie niet is bewezen, moet een specifieke antenatale diagnose worden aangeboden, zelfs aan vrouwen die aanvullende foliumzuurbehandeling krijgen.

Gegevens over een beperkt aantal vrouwen wijzen erop dat plasmaspiegels van de actieve metaboliet van oxcarbazepine, het 10-monohydroxyderivaat (MHD), geleidelijk kunnen verminderen gedurende de zwangerschap. Het wordt aanbevolen om de klinische respons zorgvuldig te controleren bij vrouwen die met Oxcarbazepine Umedica behandeld worden tijdens de zwangerschap om te kunnen verzekeren dat aanvallen adequaat onder controle worden gehouden. Bepaling van wijzigingen in MHD- plasmaspiegels dient overwogen te worden. Indien de dosering tijdens de zwangerschap is verhoogd, kan controle van de postpartum MHD-plasmaspiegels overwogen worden.

Pasgeborene:

Bloedingsstoornissen zijn gemeld bij pasgeborenen bij het gebruik van anti-epileptica die de werking van de lever induceren. Als voorzorgsmaatregel dient er vitamine K1 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 Umedica 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 bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

Oxcarbazepine Umedica 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 Umedica (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 bij het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen, die voorkomen bij meer dan 10% van de patiënten zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, dubbelzien, misselijkheid, braken en vermoeidheid.

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op bijwerkingen uit klinische onderzoeken, beoordeeld als gerelateerd aan Oxcarbazepine Umedica. Tevens zijn de gegevens gebaseerd op klinisch relevante rapportages van bijwerkingen na verstrekking op artsenverklaring en uit post-marketing ervaring.

Bijwerkingen (tabel 1) worden vermeld op basis van systeem-/orgaanklasse volgens MedDRA.

Binnen iedere systeem-/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op basis van frequentie, met de meest frequente eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst. De bijbehorende frequentie categorie is ook weergegeven voor elke bijwerking volgens de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen Soms Zelden Zeer zelden	leukopenie beenmergdepressie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen Zelden Zeer zelden	anafylactische reacties overgevoeligheid [#]
Endocriene aandoeningen Vaak Soms	gewichtstoename hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak Zelden	hyponatriëmie [†] 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.
Psychische stoornissen Vaak	opwinding (bijvoorbeeld zenuwachtigheid), emotionele labiliteit, verwardheid, depressie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	

Zeer vaak Vaak	slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid ataxie, tremor, nystagmus, concentratiestoornis, geheugenverlies, spraakstoornissen (waaronder dysartrie); komen vaker voor tijdens het optitreren van de Oxcarbazepine Umedica dosis
Oogaandoeningen Zeer vaak Vaak	dubbelzien wazig zien, visusstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak	vertigo
Hartaandoeningen Zeer zelden	atrioventriculair blok, aritmie
Bloedvataandoeningen Soms	hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Zeer zelden	braken, misselijkheid diarree, buikpijn, constipatie pancreatitis en/of verhoging van lipase en/of amylase
Lever- en galaandoeningen Zeer zelden	hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Soms Zelden Zeer zelden	huiduitslag, alopecia, acne urticaria Geneesmiddel-geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, erythema multiforme (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen Zelden Zeer zelden	Er zijn meldingen van een verminderde botdichtheid, osteopenie, osteoporose en fractures bij patiënten met een langdurige behandeling met Oxcarbazepine Umedica. Het mechanisme van de beïnvloeding van het bot metabolisme is niet bekend. systemische lupus erythematosus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak Vaak	vermoeidheid asthenie
Onderzoeken Soms Zelden	verhoging van hepatische enzymen; verhoging van alkalisch fosfatase in het bloed vermindering van T4 (klinische relevantie onbekend)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties Soms	vallen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#Overgevoeligheid (inclusief multi-orgaan overgevoeligheid) gekenmerkt door symptomen zoals huiduitslag, 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.

† Serumnatriumspiegels lager dan 125 mmol/l zijn geconstateerd bij 2,7% van de met Oxcarbazepine Umedica behandelde patiënten met frequentie vaak (zie rubriek 4.4). In het merendeel van de gevallen was de hyponatriëmie asymptomatisch en was een aanpassing van de behandeling niet nodig.

Zeer zelden was de hyponatriëmie geassocieerd met verschijnselen en klachten als aanvallen, encefalopathie, bewustzijnsdaling, verwardheid (zie ook 'Zenuwstelselaandoeningen' voor andere ongewenste effecten), visusstoornissen (bijvoorbeeld wazig zien), hypothyreoïdie, braken en misselijkheid. Lage serumnatriumspiegels zijn in het algemeen geconstateerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met Oxcarbazepine Umedica, hoewel bij sommige patiënten een daling van de serumnatriumspiegels tot beneden 125 mmol/l geconstateerd werd meer dan een jaar na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen en volwassenen gelijk (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.

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van overdosering zijn gemeld. De maximaal ingenomen dosis was ongeveer 48.000 mg.

Klachten

Electrolyt- en vloeistofbalansstoornissen: hyponatriëmie

Oogaandoeningen: diplopie, miose, wazig zien

Maagdarmsstelselaandoeningen: 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, opwindend, verwardheid

Bloedvataandoeningen: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspneu

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Het moet overwogen worden om het geneesmiddel te verwijderen door maagspoelen en/of inactivatie door toediening van actieve koolstof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica,

ATC-code: N03AF02

Werkingsmechanisme

De farmacologische activiteit van oxcarbazepine is voornamelijk afkomstig van de actieve metabooliet (MHD) (zie rubriek 5.2). Men denkt dat het werkingsmechanisme van oxcarbazepine en MHD grotendeels gebaseerd is op de blokkering van voltage-gevoelige natriumkanalen dat leidt tot een stabilisatie van overprikkelde neurale membranen, inhibitie van repeterende neuronale actiepotentialen, en een vermindering van de voortgeleiding van synaptische impulsen. Daarbij kan een verhoogde kaliumgeleiding en de modulatie van hoog-voltage geactiveerde calciumkanalen ook bijdragen aan de anti-convulsieve effecten. Er zijn geen significante interacties gevonden met cerebrale neurotransmitters of modulerende receptoren.

Farmacodynamische effecten

Oxcarbazepine en de actieve metabooliet (MHD) zijn krachtige en effectieve anti-convulsiemiddelen bij dieren. Zij beschermden knaagdieren tegen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, en in mindere mate tegen clonische aanvallen. Tevens verdwenen de chronische partiële aanvallen in Rhesus-aapjes met aluminium implantaten of verminderden deze in frequentie. Er werd geen gewenning geconstateerd (d.w.z. vermindering van de anti-convulsieve activiteit) tegen tonisch-clonische aanvallen bij muizen en ratten die respectievelijk gedurende 5 dagen of 4 weken werden behandeld met oxcarbazepine of MHD.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een 24-weken durende prospectief, open-label, multicenter, niet-vergelijkend observationeel post-marketingonderzoek werd uitgevoerd in India. Van een onderzoekspopulatie van 816 patiënten, werden 256 pediatrische patiënten (vanaf 1 maand tot 19 jaar oud) met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (hetzij secundair of primair) behandeld met oxcarbazepine als monotherapie. De startdosering oxcarbazepine voor alle patiënten > 6 jaar was 8-10 mg/kg/dag, verdeeld over 2 doses. Voor de 27 proefpersonen in de leeftijd van 1 maand tot 6 jaar was het dosisbereik voor de startdosering 4,62 - 27,27 mg/kg/dag en 4,29 - 30,00 mg/kg/dag voor de onderhoudsdosis. Het primaire eindpunt was een verlaging van de frequentie van de aanvallen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24. In de leeftijdsgroep van 1 maand tot 6 jaar (n=27) veranderde het aantal aanvallen van 1 [variatie] [1-12] naar 0 [0-2]. In de leeftijdsgroep van 7 jaar tot 12 jaar (n=77) veranderde de frequentie van 1 [1-22] naar 0 [0-1] en in de leeftijdsgroep van 13 jaar tot 19 jaar (n=152), veranderde de frequentie van 1 [1-32] naar 0 [0-3]. Er werden geen specifieke veiligheidsproblemen bij pediatrische patiënten vastgesteld. Gegevens van de studie die de baten/risico's met betrekking tot kinderen jonger dan 6 jaar ondersteunen, zijn niet eenduidig (zie rubriek 4.2).

Op basis van de gegevens uit de gerandomiseerde gecontroleerde studies 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).

Pediatrische patiënten

Er zijn twee gerandomiseerde, beoordelaar-geblindeerde, dosisgecontroleerde werkzaamheidsstudies (studie 2339 en studie 2340) uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 1 maand tot <17 jaar oud (n = 31 patiënten van 6 tot <17 jaar; n = 189 patiënten < 6 jaar). Daarnaast zijn er een aantal open-label studies uitgevoerd waaraan kinderen deelnamen. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van oxcarbazepine bij jongere kinderen (<6 jaar) vergelijkbaar met dat bij oudere kinderen (≥6 jaar). In sommige studies 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 de orale toediening van Oxcarbazepine Umedica wordt oxcarbazepine geheel geabsorbeerd en grotendeels gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabooliet (MHD).

Na een enkele toediening van 600 mg Oxcarbazepine Umedica aan gezonde mannelijke vrijwilligers op een nuchtere maag, was de gemiddelde $C_{\max}$ waarde van MHD 34 $\mu\text{mol/l}$, met een bijbehorende mediane $t_{\max}$ van 4,5 uur.

In een massa-balans onderzoek bij de mens was maar 2% van de totale hoeveelheid radioactiviteit in het plasma het gevolg van onveranderd oxcarbazepine. Ongeveer 70% werd door MHD veroorzaakt, en de rest werd veroorzaakt door secundaire metabolieten welke snel geëlimineerd werden.

Voedsel heeft geen effect op de absorptiesnelheid en de mate van absorptie van oxcarbazepine.

Oxcarbazepine Umedica kan daarom met en zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van MHD is 49 liter.

Ongeveer 40% van de actieve metaboliet MHD is gebonden aan plasma eiwitten, voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding was onafhankelijk van de serumconcentratie in het therapeutisch relevante bereik. Oxcarbazepine en MHD binden niet aan het alfa-1-zuur-glycoproteïne.

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

Biotransformatie

Oxcarbazepine wordt snel door cytosolische enzymen in de lever gereduceerd tot MHD, dat primair verantwoordelijk is voor het farmacologisch effect van Oxcarbazepine Umedica. MHD wordt verder gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur. Kleine hoeveelheden (4% van de dosis) worden geoxideerd tot de farmacologisch inactieve metaboliet (10,11-dihydroxyderivaat, DHD).

Eliminatie

Oxcarbazepine wordt voornamelijk uit het lichaam uitgescheiden in de vorm van metabolieten, die grotendeels door de nieren worden uitgescheiden. Meer dan 95% van de dosis verlaat het lichaam via de urine, waarvan minder dan 1% als onveranderd oxcarbazepine aanwezig is. Minder dan 4% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de ontlasting. Ongeveer 80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als geglucuronideerd MHD (49%), of als onveranderd MHD (27%). Ongeveer 3% van de dosis wordt uitgescheiden als het inactieve DHD, en 13% wordt uitgescheiden als geconjugeerd oxcarbazepine.

Oxcarbazepine wordt snel uit het plasma verwijderd, met een halfwaardetijd tussen 1,3 tot 2,3 uur.

Daarentegen was de plasmahalfwaardetijd van MHD gemiddeld $9,3 \pm 1,8$ uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Steady-state MHD-plasmaconcentraties worden binnen 2 - 3 dagen bereikt bij patiënten die Oxcarbazepine tweemaal daags innemen. In steady-state is de farmacokinetiek van MHD lineair en evenredig met de dosis over het dosisbereik van 300 tot 2.400 mg/dag.

Speciale bevolkingsgroepen

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er bestaat een lineaire verhouding tussen de creatinineklaring en de renale uitscheiding van MHD. Als Oxcarbazepine wordt toegediend aan patiënten met een nierfunctiestoornis in een enkele dosis van 300 mg (creatinine klaring < 30 ml/min), dan wordt de plasmahalfwaardetijd van MHD verlengd met 60-90% (16 tot 19 uur) met een tweevoudige toename van de AUC ten opzichte van volwassenen met een normale nierfunctie (10 uur).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van oxcarbazepine is bestudeerd in klinische studies bij kinderen, die

Oxcarbazepine Umedica doseringen gebruikten tussen 10 en 60 mg/kg/dag. De MHD-klaring, gecorrigeerd voor gewicht, neemt af naarmate de leeftijd en het gewicht toenemen, tot die van volwassenen. De gemiddelde klaring, gecorrigeerd voor gewicht, is bij kinderen van 4 tot 12 jaar ongeveer 40% hoger dan die van volwassenen. Daarom wordt verwacht dat de MHD-blootstelling bij deze kinderen ongeveer twee-derde is van de MHD-blootstelling van volwassenen, wanneer zij worden behandeld met een vergelijkbare, voor gewicht aangepaste dosering. Naarmate het lichaamsgewicht toeneemt, wordt verwacht dat de MHD-klaring, gecorrigeerd voor gewicht, bij kinderen van 13 jaar en ouder die van volwassenen bereikt.

Zwangerschap

Gegevens over een beperkt aantal vrouwen wijzen erop dat MHD-plasmaspiegels geleidelijk kunnen verminderen gedurende de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Ouderen

Na toediening van een enkelvoudige (300 mg) of meervoudige doses (600 mg/dag) van Oxcarbazepine bij oudere vrijwilligers (60 – 82 jaar), zijn de maximale plasmaconcentratiewaarden en de AUC-waarden van MHD 30 – 60% hoger dan de waarden bij jonge vrijwilligers (18 – 32 jaar). Het vergelijken van de creatinineklaring bij jonge en oudere vrijwilligers geeft aan, dat dit verschil het gevolg was van een leeftijd-gerelateerde vermindering in de creatinineklaring. Er zijn geen bijzondere doseeraanbevelingen nodig omdat de therapeutische doseringen individueel ingesteld worden.

Geslacht

Er zijn tussen verschillende geslachten geen farmacokinetische verschillen geconstateerd bij kinderen, volwassenen of ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit met oxcarbazepine en de farmacologisch actieve metaboliet, de monohydroxyderivaat (MHD). Herhaalde dosisonderzoeken bij ratten hebben niertoxiciteit aangetoond, maar dit werd niet aangetoond in onderzoeken met honden of muizen.

Immunotoxiciteit

Immuunstimulatieonderzoek bij muizen heeft aangetoond dat MHD (en in mindere mate oxcarbazepine) een vertraagde overgevoeligheid kan induceren.

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 activatie. 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 bij mensen (zie rubriek 4.6).

In standaard reproductietoxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren en konijnen zijn effecten, zoals toename in de incidentie van embryofoetale 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 embryofoetale 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 bij

ratten een foetale malformatie gezien (zie rubriek 4.6).

Carcinogeniciteit

In de carcinogeniteitsonderzoeken werden levertumoren (ratten en muizen), testiculaire tumoren en granulaire celtumoren in de vrouwelijke geslachtsdelen (ratten) geïnduceerd bij behandelde dieren. Het ontstaan van de levertumoren was zeer waarschijnlijk een gevolg van de inductie van microsomale leverenzymen. Dit inductieve effect is, hoewel het niet kan worden uitgesloten, zwak of afwezig bij patiënten die behandeld worden met Oxcarbazepine Umedica. De testiculaire tumoren kunnen zijn geïnduceerd door verhoogde luteïniserend hormoonconcentraties. Wegens de afwezigheid van een dergelijke stijging bij mensen, worden deze tumoren niet als klinisch relevant beschouwd. Er werd een dosis-gerelateerde toename gezien in de incidentie van granulaire celtumoren in de vrouwelijke geslachtsdelen (cervix en vagina) in het carcinogeniteitsonderzoek bij de rat met MHD. Deze effecten traden op bij blootstelling aan hoeveelheden die vergelijkbaar zijn met de verwachte klinische blootstelling. Het mechanisme achter de ontwikkeling 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 onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Cellulose microkristallijn GR 101 (E460)
Crospovidon (Type A) (E1202)
Hypromellose 2910, 5 mPas (E464)
Cellulose microkristallijn GR 102 (E460)
Siliciumdioxide, colloïdaal (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling

150 mg tablet: bruinachtig lichtgroen

Hypromellose 2910, 6 mPas (E464)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

300 mg tablet: geel

Hypromellose 2910, 6 mPas (E464)
Macrogol 8000 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

600 mg tablet: roze

Hypromellose 2910, 6 mPas (E464)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in transparante PVC/PE/PVDC met aluminium blisterverpakking met filmomhulde tabletten. Blisterverpakkingen met 30, 50, 100, 200 en/of 500 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Umedica Netherlands B.V
Korte Lijnbaanssteeg 1
1012SL Amsterdam
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Oxcarbazepine Umedica 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131267
Oxcarbazepine Umedica 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131270
Oxcarbazepine Umedica 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131272

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST