SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trileptal 60 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 60 mg oxcarbazepine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke ml suspensie bevat: 175 mg sorbitol (E420), 25 mg propyleenglycol (E1520), 0,30 mg propylparahydroxybenzoaat (E216), 1,20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en 0,8 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.
Gebroken wit tot licht bruine of licht rode suspensie voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal worden vervangen, dient de dosis van de andere anti-epileptica geleidelijk te worden verlaagd terwijl de therapie met Trileptal 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 Trileptal langzamer te verhogen i.v.m. een verhoogde totale hoeveelheid anti-epileptica (zie rubriek 4.5).

Trileptal suspensie voor oraal gebruik dient in milliliters voorgeschreven te worden (zie conversietabel hieronder, die de milligram-dosering weergeeft in milliliters). De voorgeschreven dosis in milliliters is afgerond naar de dichtstbijzijnde 0,5 ml.

De doseringen zoals in de tabel hieronder weergegeven zijn van toepassing op patiënten van 6 jaar en ouder. Deze doseringen dienen twee keer daags toegediend te worden.

Conversietabel

Dosering in milligrammen (2x daags)	Dosering in milliliters (2x daags)
45 – 75 mg	1,0 ml
76 – 105 mg	1,5 ml
106 – 135 mg	2,0 ml
136 – 165 mg	2,5 ml
166 - 195 mg	3,0 ml
196 - 225 mg	3,5 ml
226 - 255 mg	4,0 ml
256 – 285 mg	4,5 ml
286 – 315 mg	5,0 ml
316 – 345 mg	5,5 ml
346 – 375 mg	6,0 ml
376 – 405 mg	6,5 ml
406 – 435 mg	7,0 ml
436 – 465 mg	7,5 ml
466 – 495 mg	8,0 ml
496 – 525 mg	8,5 ml
526 – 555 mg	9,0 ml
556 – 585 mg	9,5 ml
586 – 615 mg	10,0 ml
616 – 645 mg	10,5 ml
646 – 675 mg	11,0 ml
676 – 705 mg	11,5 ml
706 – 735 mg	12,0 ml
736 – 765 mg	12,5 ml
766 – 795 mg	13,0 ml
796 – 825 mg	13,5 ml
826 – 855 mg	14,0 ml
856 – 885 mg	14,5 ml
886 – 915 mg	15,0 ml
916 – 945 mg	15,5 ml
946 – 975 mg	16,0 ml
976 – 1,005 mg	16,5 ml
1,006 – 1,035 mg	17,0 ml
1,036 – 1,065 mg	17,5 ml
1,066 – 1,095 mg	18,0 ml
1,096 – 1,125 mg	18,5 ml
1,126 – 1,155 mg	19,0 ml
1,156 – 1,185 mg	19,5 ml
1,186 – 1,215 mg	20,0 ml

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 Trileptal 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
Trileptal 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 Trileptal, bleek een dosis van 2.400 mg/dag effectief.

Maximaal aanbevolen dosis
Onder gecontroleerde omstandigheden in een ziekenhuis zijn dosistoenamen van maximaal 2.400 mg/dag in 48 uur voorgekomen.

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) dient de therapie met Trileptal 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 Trileptal 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).

Trileptal 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. Trileptal 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
Voor het innemen van Trileptal orale suspensie dient de fles gedurende ten minste 10 seconden krachtig geschud te worden en de dosis moet direct daarna bereid worden. De voorgeschreven hoeveelheid van de orale suspensie moet met behulp van de beschikbare orale spuit uit de fles gehaald worden. Trileptal orale suspensie kan direct via de spuit ingenomen worden of kan ook gemengd worden in een klein glas water vlak voor inname. Na elk gebruik moet de fles gesloten worden en moet de buitenkant van de spuit schoongeveegd worden met een droge, schone doek.

Trileptal 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 Trileptal. Wanneer een patiënt deze reacties ontwikkelt na inname van Trileptal, 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 Trileptal (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 Trileptal 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 Trileptal. 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 Trileptal 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 Trileptal. Patiënten, die een huidreactie ontwikkelen bij gebruik van Trileptal, dienen direct geëvalueerd te worden en de behandeling met Trileptal 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 Trileptal met andere anti-epileptische behandeling overwogen te worden om onthoudingsaanvallen te voorkomen. Trileptal 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. 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. Wanneer de testuitslag bij deze patiënten positief is, dan kan gebruik van oxcarbazepine worden overwogen als de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's.
Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld meer dan 15% op de Filippijnen en in Maleisië) kan worden overwogen patiënten uit risicopopulaties genetisch te testen op aanwezigheid van HLA-B*1502.
De prevalentie van het HLA-B*1502-allel is verwaarloosbaar bij bijvoorbeeld mensen van Europese afkomst, Afrikaanse populaties, de onderzochte Latijns-Amerikaanse populaties en bij Japanners en Koreanen (<1%).

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

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

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt in verschillende etnische bevolkingsgroepen sterk uiteen. Het HLA-A*3101-allel heeft in Europese populaties een prevalentie van 2-5% en in de Japanse populatie een prevalentie van ongeveer 10%.
Bij aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel neemt het risico op carbamazepine-geïnduceerde huidreacties (meestal minder ernstig) toe van 5% in de algemene bevolking tot 26,0% bij individuen van Europese afkomst, terwijl bij afwezigheid van dit allel het risico afneemt van 5% tot 3,8%.

HLA-A*3101-allel – andere afkomsten
De frequentie van dit allel wordt geschat op minder dan 5% in de meerderheid van de Australische, Aziatische, Afrikaanse en Noord-Amerikaanse populaties met enkele uitzonderingen tussen 5 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 twee maal de allelfrequentie.
Er zijn onvoldoende gegevens om een aanbeveling te onderbouwen voor screening op HLA-A*3101 voordat met een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt begonnen. Als van een patiënt van Europese of Japanse afkomst bekend is dat hij/zij positief is voor het HLA-A*3010-allel dan kan gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen worden overwogen als de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's.

Beperkingen van genetische screening
Resultaten van genetische screening mogen nooit de juiste klinische waakzaamheid en patiëntenbehandeling vervangen. Veel Aziatische patiënten positief voor HLA-B*1502 en die behandeld worden met Trileptal zullen geen SJS/TEN ontwikkelen. Patiënten van iedere etniciteit negatief voor HLA-B*1502 kunnen alsnog SJS/TEN ontwikkelen. Hetzelfde geldt voor HLA-A*3101 voor het risico op SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculopapulaire rash. De ontwikkeling van deze ernstige cutane bijwerkingen en de gerelateerde morbiditeit als gevolg van andere mogelijke factoren zoals 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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal werden behandeld geconstateerd. De ervaring uit klinische onderzoeken toont aan dat het natriumgehalte zich herstelde nadat de Trileptal 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 anders naar gelang de klinische behoefte. Deze risicofactoren kunnen met name van toepassing zijn voor oudere patiënten. Voor patiënten die ingesteld zijn op Trileptal 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 Trileptal (zie rubriek 4.8), kan men overwegen een 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 serum natriumwaarde 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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal, 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
Sinds Trileptal op de markt is gebracht, zijn er zelden meldingen gedaan van agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie bij patiënten die behandeld werden met Trileptal (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 Trileptal en hormonale anticonceptiemiddelen deze laatste ineffectief kunnen worden (zie rubriek 4.5). Aanvullende, niet-hormonale vormen van anticonceptie worden aanbevolen tijdens het gebruik van Trileptal.

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

Discontinuering
Zoals ook het geval is bij andere anti-epileptica, dient de dosis van Trileptal 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).

Overige
Trileptal suspensie voor oraal gebruik bevat kleine hoeveelheden alcohol: 0,8 mg per ml. Het bevat parahydroxybenzoaten die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd). Het bevat sorbitol; patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen. Sorbitol kan maag-darmklachten veroorzaken en een licht laxerende werking hebben.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enzyminductie
Oxcarbazepine en zijn farmacologisch actieve metaboliet (het monohydroxy-derivaat, MHD) zijn *in vivo* en *in vitro* zwakke inductoren van de cytochroom P450 enzymen CYP3A4 en CYP3A5, die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van een 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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal tegelijk met geneesmiddelen worden toegediend, die hoofdzakelijk door CYP2C19 gemetaboliseerd worden (bijvoorbeeld fenytoïne). Fenytoïne plasmaconcentraties namen toe tot 40%, wanneer Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal en anti-epileptica

Anti-epileptica **Gelijktijdig gebruikt**	**Invloed van Trileptal op anti-epileptica** **Concentratie**	**Invloed van anti-epileptica op MHD** **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 Trileptal 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 Trileptal, 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 Trileptal waargenomen.

Andere geneesmiddelinteracties
Cimetidine, erythromycine, viloxazine, warfarine en dextropropoxyfeen hadden geen effect op de farmacokinetiek van MHD.
Gezien de structurele overeenkomsten 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 Trileptal 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 Trileptal zeer effectieve anticonceptie te gebruiken (bij voorkeur niet-hormonaal; bijv. intra-uterinaire 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 (300-1000 zwangerschapsuitkomsten). De gegevens over oxcarbazepine gerelateerd aan aangeboren afwijkingen zijn echter beperkt. Er is geen stijging van het totale percentage afwijkingen met Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 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 K_1 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 Trileptal rekening worden gehouden met zowel het voordeel van borstvoeding als het potentiële risico van

bijwerkingen bij de zuigeling. Indien borstvoeding wordt gegeven, moet de zuigeling worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals slaperigheid en geringe gewichtstoename.

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

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

Trileptal 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 Trileptal (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 en 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 de gerapporteerde bijwerkingen uit de klinische onderzoeken met Trileptal, en die beoordeeld waren als zijnde gerelateerd aan Trileptal. 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 frequentiecategorie is ook weergegeven voor elke bijwerking volgens de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 - < 1/10); soms (≥ 1/1.000 - < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 - < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	leukopenie
Zelden	beenmergdepressie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie
Zeer zelden	trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	anafylactische reacties
Zeer zelden	overgevoeligheid[#]
Endocriene aandoeningen	
Vaak	gewicht verhoogd
Soms	hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	hyponatriëmie[†]
Zelden	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	slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	ataxie, tremor, nystagmus, concentratiestoornis, geheugenverlies, spraakstoornissen (waaronder dysartrie); komen vaker voor tijdens het optitreren van de Trileptal dosis
Oogaandoeningen	
Zeer vaak	dubbelzien
Vaak	wazig zien, visusstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo
Hartaandoeningen	
Zeer zelden	atrioventriculair blok, aritmie
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	braken, misselijkheid
Vaak	diarree, buikpijn, constipatie
Zeer zelden	pancreatitis en/of verhoging van lipase en/of amylase
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	huiduitslag, alopecia, acne
Soms	urticaria
Zelden	Geneesmiddel-geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Zeer zelden	syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, erythema multiforme (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden	Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken bij patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met oxcarbazepine. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme is niet bekend.
Zeer zelden	systemische lupus erythematosus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie
Onderzoeken	
Soms	verhoging van hepatische enzymen; verhoging van alkalisch fosfatase in het bloed
Zelden	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 Trileptal 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 Trileptal, 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, 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
Maagdarmstelselaandoeningen: misselijkheid, braken, hyperkinesie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid
Onderzoeken: onderdrukking van de ademhalingsfrequentie, QTc-verlenging
Zenuwstelselaandoeningen: sufheid en slaperigheid, duizeligheid, ataxie en nystagmus, tremor, coördinatiestoornissen (abnormale coördinatie), convulsie, hoofdpijn, coma, verlies van bewustzijn, dyskinesie
Psychische stoornissen: agressie, opwinding, verwardheid
Bloedvataandoeningen: hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspneu

Behandeling
Er 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: N03A F02

Werkingsmechanisme
De farmacologische activiteit van oxcarbazepine is voornamelijk afkomstig van de actieve metaboliet (MHD) (zie rubriek 5.2). Men denkt dat het werkingsmechanisme van oxcarbazepine en MHD grotendeels gebaseerd is op de blokkering van voltage-gevoelige natriumkanalen, wat leidt tot een stabilisatie van overgeprikkelde 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 metaboliet (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 in 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 Trileptal orale suspensie wordt oxcarbazepine geheel geabsorbeerd en grotendeels gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metaboliet (MHD).
Na een enkele toediening van 600 mg Trileptal aan gezonde mannelijke vrijwilligers op een nuchtere maag was de gemiddelde C_{max} waarde van MHD 24,9 µmol/l, met een bijbehorende mediane t_{max} van 6 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. Trileptal 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 Trileptal. 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 van ongeveer 1,3 tot 2,3 uur. Daarentegen was de plasmahalfwaardetijd van MHD gemiddeld 9,3 ± 1,8 uur.

Lineariteit/non-lineariteit
Steady-state MHD-plasmaconcentraties worden binnen 2 - 3 dagen bereikt bij patiënten die Trileptal 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 leverfunctiestoornissen
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. Trileptal is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Er bestaat een lineaire verhouding tussen de creatinineklaring en de renale uitscheiding van MHD. Als Trileptal 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 Trileptal werd bestudeerd in klinische studies bij kinderen, die Trileptal 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 in 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 Trileptal 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). Vergelijking 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 polyploïdie bij de Chinese hamster in een *in vitro* ovariumproef, in afwezigheid van metabolische activering. MHD was negatief in de Ames-test, en geen mutagene of clastogene activiteit werd gevonden met ofwel oxcarbazepine ofwel MHD in V79 Chinese hamstercellen *in vitro*. Oxcarbazepine en MHD waren beide negatief voor clastogene of aneugene effecten (micronucleusvorming) in een *in vivo* beenmergproef bij ratten.

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

In standaard reproductietoxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren en konijnen zijn effecten, zoals toename in de incidentie van 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 een foetale malformatie gezien (zie rubriek 4.6).

Carcinogeniciteit
In de carcinogeniteitsonderzoeken werden levertumoren (ratten en muizen), testiculaire tumoren en granulaire celtumoren (ratten) geïnduceerd in 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 Trileptal. 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

Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Natriumsacharine (E954)
Sorbinezuur (E200)
Macrogolstearaat 400
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Gele-pruimen-citroen smaakstof (bevat ethanol)
Ascorbinezuur (E300)
Dispergeerbare cellulose (bevat microkristallijne cellulose en natriumcarmellose)
Propyleenglycol (E1520)
Sorbitol (E420) 70% vloeibaar (niet kristalliserend)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gebruiken binnen 7 weken na opening van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine (amberkleurige) type III glazen fles met 250 ml suspensie voor oraal gebruik. De flessen hebben een druk- en draaidop en zijn verpakt in een kartonnen doosje met bijgeleverd een 10 ml polypropyleen doseerspuit voor orale toediening en een adapter voor de fles.

Verpakkingsgrootte: 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

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

Trileptal 60 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik RVG 26830

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2001.
Datum van laatste verlenging: 15 oktober 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 16 juli 2025.