

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg, 300 mg of 600 mg oxcarbazepine.

Hulpstof met bekend effect
Elke 150 mg tablet bevat 1,23 mg lactosemonohydraat.
Elke 300 mg tablet bevat 2,46 mg lactosemonohydraat.
Elke 600 mg tablet bevat 4,92 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

150 mg: bruingele, langwerpige, normaal convexe filmomhulde tablet met een inscriptie OX/150 aan een zijde en G/G aan de andere zijde. De tablet is voorzien van een breukstreep en kan gebroken worden in twee helften om het slikken voor de patiënt te vergemakkelijken. De breukstreep is niet om de tablet in twee gelijke doses te delen.

300 mg: bruingele, langwerpige, normaal convexe, filmomhulde tablet met een inscriptie OX/300 aan een zijde en G/G aan de andere zijde. De tablet is voorzien van een breukstreep en kan gebroken worden in twee helften om het slikken voor de patiënt te vergemakkelijken. De breukstreep is niet om de tablet in twee gelijke doses te delen.

600 mg: bruingele, langwerpige, normaal convexe, filmomhulde tablet met een inscriptie OX/600 aan een zijde en G/G aan de andere zijde. De tablet is voorzien van een breukstreep en kan gebroken worden in twee helften om het slikken voor de patiënt te vergemakkelijken. De breukstreep is niet om de tablet in twee gelijke doses te delen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Oxcarbazepine Viatris is geïndiceerd voor gebruik in monotherapie of 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 combinatietherapie wordt de behandeling met oxcarbazepine 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 combinatietherapie kan het nodig zijn de dosis van de andere anti-epileptica te verlagen en/of de dosis van oxcarbazepine 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 wordt voornamelijk uitgeoefend door de actieve metaboliet 10-monohydroxyderivaat (MHD) van oxcarbazepine (zie rubriek 5).

Controle van de plasmaspiegel van oxcarbazepine of MHD is niet routinematig vereist. Echter kan het behulpzaam zijn wanneer een verandering in MHD-klaring wordt verwacht (zie rubriek 4.4). In dergelijke situaties, kan de dosis van oxcarbazepine worden aangepast (gebaseerd op plasmaspiegels gemeten 2-4 uur na blootstelling) om de piekplasma spiegels van MHD <35 mg/l te handhaven.

Volwassenen

Monotherapie

Aanbevolen startdosering

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

Onderhoudsdosering

Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag met tussenpozen van ongeveer een week om de gewenste klinische respons te bereiken. Therapeutische effecten worden bereikt met doses tussen 600 mg/dag en 2400 mg/dag.

In gecontroleerde monotherapie onderzoeken bij patiënten die op dat moment niet behandeld werden met anti-epileptica bleek 1200 mg/dag een effectieve dosis. Bij minder gevoelige patiënten die overgezet werden van andere anti-epileptica naar monotherapie met oxcarbazepine bleek een dosis van 2400 mg/dag effectief.

Maximale aanbevolen dosering

Onder gecontroleerde gehospitaliseerde omstandigheden zijn dosistoename van maximaal 2400 mg/dag in 48 uur voorgekomen.

Combinatietherapie

Aanbevolen startdosering

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

Onderhoudsdosering

Indien het klinisch is 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 2400 mg/dag.

Maximale aanbevolen dosering

Dagelijkse doses van 600 tot 2400 mg/dag bleken effectief in onderzoek met gecontroleerde combinatietherapie, hoewel de meeste patiënten niet in staat waren de dosis van 2400 mg/dag te verdragen zonder verlaging van de overige anti-epileptica. Dit werd met name veroorzaakt door het optreden van centrale bijwerkingen. Dagelijkse doses boven 2400 mg/dag zijn niet systematisch onderzocht in het klinisch onderzoek.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn geen speciale dosisaanbevelingen noodzakelijk voor oudere patienten, omdat therapeutische doseringen individueel worden aangepast. Een aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij ouderen met een nierfunctiestoornis (creatineklaring minder dan 30 ml/min) (zie "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 noodzakelijk. Oxcarbazepine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen; derhalve is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) dient de behandeling met oxcarbazepine te worden begonnen met de helft van de normale aanvangsdosis (300 mg/dag). Deze dosis dient in ten minste wekelijkse intervallen te worden opgevoerd totdat de gewenste klinische respons wordt bereikt (zie rubriek 5.2).

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

Paediatrische patiënten

Aanbevolen startdosering

In mono- en combinatietherapie dient oxcarbazepine te worden gestart met een dosis van 8-10 mg/kg/dag verdeeld over twee doses.

Onderhoudsdosering

In combinatietherapie-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 gezien bij een mediane onderhoudsdosering van ongeveer 30 mg/kg/dag.

Maximale aanbevolen dosering

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 wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen vanaf 6 jaar en ouder. In gecontroleerde klinische studies, waarbij ongeveer 230 kinderen van 6 jaar en jonger (vanaf 1 maand oud) betrokken waren, zijn de veiligheid en werkzaamheid bestudeerd. Oxcarbazepine wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet voldoende zijn aangetoond.

Alle bovenstaande aanbevelingen voor de dosering (voor volwassenen, ouderen en kinderen)

zijn gebaseerd op de onderzochte doses in het klinische onderzoek voor alle leeftijdsgroepen. Indien van toepassing kan een lagere startdosis overwogen worden.

Wijze van toediening:

Oraal gebruik

Oxcarbazepine Viatris kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten zijn voorzien van een breukstreep en kunnen gebroken worden in twee doses om het doorslikken voor de patiënt te vergemakkelijken. De tablet kan echter niet in gelijke doses worden verdeeld. Er zijn andere oxcarbazepine bevattende farmaceutische vormen beschikbaar voor kinderen, die geen tabletten kunnen doorslikken of wanneer de benodigde dosering niet toegediend kan worden met gebruik van tabletten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, eslicarbazepine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Klasse I (directe) overgevoeligheidsreacties, waaronder uitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem en meldingen van anafylaxie zijn ontvangen 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. Wanneer er bij de patiënt dergelijke reacties optreden na het gebruik van oxcarbazepine dient het geneesmiddel gestaakt te worden en een alternatieve behandeling gestart te worden.

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 het gebruik van oxcarbazepine (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties, waaronder multi-orgaan overgevoeligheidsreacties kunnen ook optreden bij patiënten zonder een bekende overgevoeligheid voor carbamazepine. Deze reacties kunnen betrekking hebben op de huid, lever, bloed en lymfesysteem of andere organen, hetzij als individuele reactie hetzij in de context van een systemische reactie (zie rubriek 4.8). In het algemeen, indien zich tekenen en symptomen voordoen van overgevoeligheidsreacties, dient men de toediening van oxcarbazepine onmiddellijk te staken.

Dermatologische effecten

Ernstige dermatologische reacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, epidermolysis acuta toxica (syndroom van Lyell) en erythema multiforme zijn zeer zelden gerapporteerd in associatie met het gebruik van oxcarbazepine. Voor patiënten met ernstige dermatologische reacties kan ziekenhuisopname noodzakelijk zijn, aangezien deze aandoeningen levensbedreigend kunnen zijn en zeer zelden fataal. Gevallen die geassocieerd werden met oxcarbazepine kwamen bij zowel kinderen als volwassenen voor. De mediane tijd voordat de eerste symptomen optraden was 19 dagen. Enkele geïsoleerde gevallen van herhaling van het optreden van de ernstige huidreacties zijn gemeld, wanneer de patiënt opnieuw werd blootgesteld aan oxcarbazepine. Patiënten, die een huidreactie ontwikkelen bij gebruik van oxcarbazepine, dienen direct onderzocht te worden en de behandeling met oxcarbazepine dient onmiddellijk stopgezet te worden, tenzij de rash duidelijk niet aan het

geneesmiddel gerelateerd is. In het geval dat de behandeling gestaakt wordt, dient vervanging van oxcarbazepine met andere anti-epileptische behandeling overwogen te worden om onthoudingsaanvallen te voorkomen. Oxcarbazepine 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 - in Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B * 1502-allel in individuen van Han-Chinese of Thaise afkomst blijkt sterk geassocieerd te zijn met het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties, bekend als het Stevens-Johnson syndroom (SJS)/ toxische epidermale necrolyse (TEN), wanneer ze behandeld worden met carbamazepine. De chemische structuur van oxcarbazepine is vergelijkbaar met die van carbamazepine en het is daardoor mogelijk dat patiënten die positief blijken voor HLA-B * 1502 ook risico lopen op SJS/TEN bij behandeling met oxcarbazepine. Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat een dergelijk verband voor oxcarbazepine bestaat. De prevalentie van HLA-B * 1502-dragers onder Han-Chinezen en Thai is ongeveer 10%. Voordat behandeling met oxcarbazepine of een chemisch verwant werkzaam bestanddeel wordt gestart, dienen deze mensen waar mogelijk te worden gescreend op dit allel. Als patiënten van deze afkomst positief getest zijn op het HLA-B * 1502-allel dan kan het 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 Filipijnen en in Maleisië) kan worden overwogen patiënten uit risicopopulaties genetische 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 van chromosomen in de populatie met een bepaald allel. Aangezien een individu twee kopieën draagt van elk chromosoom, maar zelfs één kopie van de HLA-B * 1502 allel voldoende kan zijn om het risico op SJS te verhogen, is het percentage patiënten die mogelijk risico loopt bijna tweemaal de allelfrequentie.

HLA-A * 3101-allel - Europese afkomst en Japanse bevolking

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 dit risico afneemt van 5,0% naar 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, Afrikaans en Noord-Amerikaanse populaties met enkele uitzonderingen tussen 5 tot 12%. Frequenties boven de 15% zijn geschat 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) en tussen 10% tot 15% in andere inheemse etnische groepen in deze zelfde regio's.

Allelfrequenties verwijzen naar het percentage van chromosomen in de populatie met een bepaald allel. Aangezien een individu twee kopieën draagt van elk chromosoom, maar zelfs één kopie van de HLA-A * 3101 allel al voldoende kan zijn om het risico op SJS te verhogen, is het percentage patiënten die mogelijk 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 verwante verbindingen wordt begonnen.

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

Beperking van genetische screening

Resultaten van genetische screening mogen nooit geschikte klinische waakzaamheid en patiëntenbehandeling vervangen. Veel Aziatische patiënten positief voor HLA-B*1502 en behandeld met oxcarbazepine zullen geen SJS/TEN ontwikkelen, en patiënten van iedere etniciteit negatief voor HLA-B*1502 kunnen nog steeds SJS/TEN ontwikkelen. Hetzelfde geldt voor het HLA-A*3101 met betrekking tot het risico van SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculopapulaire huiduitslag. De ontwikkeling van deze ernstige cutane bijwerkingen en de daarmee samenhangende morbiditeit te wijten aan andere mogelijke factoren, zoals AED dosis, compliance, co-medicatie, comorbiditeit, en het niveau van dermatologische controle zijn niet onderzocht.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Wanneer een test op de aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel wordt uitgevoerd, wordt hoge-resolutie "HLA-B*1502 genotyping" aanbevolen. De test is positief als één of twee HLA-B*1502 allelen zijn gedetecteerd, en negatief als er geen HLA-B*1502-allelen worden gedetecteerd. Evenzo, als het testen op de aanwezigheid van het HLA-A*3101 allel wordt uitgevoerd, wordt hoge resolutie "HLA-A*3101 genotyping" aanbevolen. De test is positief als één of twee HLA-A*3101 allelen worden gedetecteerd, en negatief als er geen HLA-A*3101 allelen zijn gedetecteerd.

Risico op verergering van convulsies

Risico op verergering van convulsies is gemeld met oxcarbazepine. Het risico op verergering van convulsies is vooral bij kinderen gezien, maar kan ook voorkomen bij volwassenen. In geval van verergering van convulsies, dient de behandeling met oxcarbazepine te worden gestaakt.

Hyponatraëmie

Serum natriumconcentraties beneden 125 mmol/l, welke meestal asymptomatisch zijn en geen aanpassing van de therapie behoeven, zijn bij 2,7% van de patiënten geconstateerd die met oxcarbazepine werden behandeld. De ervaring uit klinisch onderzoek toont aan dat het natriumgehalte zich herstelde nadat de oxcarbazepine dosis werd verlaagd, werd gestopt, of nadat de patiënt conservatief werd behandeld (bijvoorbeeld beperkte vochtinname). Het wordt aanbevolen om het natriumgehalte in het serum voor het begin van de behandeling te bepalen in de volgende gevallen: patiënten met reeds bestaande nierafwijkingen geassocieerd met een lage natriumwaarde (zoals in het geval van symptomen die lijken op het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon [ADH]), patiënten die tegelijk behandeld

worden met natriumverlagende geneesmiddelen (bijvoorbeeld diuretica, desmopressine) en NSAIDs (bijvoorbeeld indometacine). Het natriumgehalte in het serum dient vervolgens ongeveer na twee weken, en daarna in 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 oxcarbazepine en beginnen met natrium-verlagende geneesmiddelen, kan dezelfde aanpak voor het controleren van de natriumwaarde gevolgd worden. In het algemeen, indien zich klinische symptomen voordoen welke kunnen wijzen op hyponatriëmie bij de behandeling met oxcarbazepine (zie rubriek 4.8), kan men overwegen een serum natriumspiegel 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 dient het gewicht regelmatig te 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). Gezien het belang van schildklierhormonen in de ontwikkeling van kinderen na de geboorte, wordt controle van de schildklierfunctie tijdens de behandeling met oxcarbazepine aanbevolen in de pediatrische leeftijdsgroep.

Leverfunctie

In zeer zeldzame gevallen werd hepatitis gemeld, die in de meeste gevallen gunstig afliep. Wanneer de verdenking op een hepatische aandoening aanwezig is, dient de leverfunctie onderzocht te worden en dient er te worden overwogen de behandeling met oxcarbazepine stop te zetten. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min), is voorzichtigheid geboden tijdens de behandeling met oxcarbazepine in het bijzonder met betrekking tot de startdosering en het omhoogtitreren van de dosis. Controle van de plasmaspiegel van MHD kan worden overwogen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hematologische effecten

In de post-marketing periode zijn zelden agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie gemeld bij patiënten die behandeld werden met oxcarbazepine (zie rubriek 4.8). Stopzetting van het geneesmiddel dient in overweging te worden genomen, indien er zich enig bewijs ontwikkelt van significante beenmergdepressie.

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 voor oxcarbazepine niet uit. Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien

er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

Hormonale anticonceptie

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 bij gebruik van oxcarbazepine.

Alcohol

De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gebruik van alcohol tijdens de behandeling met oxcarbazepine, als gevolg van een mogelijk additief sedatief effect.

Stoppen van medicatie

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

Controle van de plasmaspiegels

Hoewel de correlatie tussen de dosering en de plasmaspiegels van oxcarbazepine, en ook tussen de plasmaspiegels en de klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid tamelijk zwak zijn, 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-kларing wordt verwacht, inclusief:

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen, zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enzym inductie

Oxcarbazepine en de farmacologisch actieve metaboliet (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 zeer groot aantal geneesmiddelen, waaronder immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus), orale anticonceptiva (zie hieronder) en bepaalde 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 wordt gestart of de dosering wordt gewijzigd, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van inductie wordt bereikt.

In het geval dat de behandeling met oxcarbazepine 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 is aangetoond dat het invloed heeft op de twee bestanddelen van orale anticonceptiva: ethinyloestradiol (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 ineffectief maken (zie rubriek 4.4). Een andere betrouwbare contraceptieve methode dient gebruikt te worden.

Enzym inhibitie

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 in doseringen boven 1200 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 enzym-inducerende geneesmiddelen

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

Tabel met samenvatting van geneesmiddelen interacties tussen oxcarbazepine en anti-epileptica

| Anti-epilepticum | Invloed van oxcarbazepine op anti-epileptica | Invloed van anti-epileptica op MHD |
|------------------------------|--|------------------------------------|
| <u>Gelijktijdig gebruikt</u> | <u>Concentratie</u> | <u>Concentratie</u> |
| Carbamazepine | 0-22% vermindering (30% toename van carbamazepine-epoxide) | 40% vermindering |
| Clobazam | Niet bestudeerd | Geen invloed |
| Felbmaat | Niet bestudeerd | Geen invloed |
| Lamotrigine | Geen invloed | Geen invloed |
| Fenobarbital | 14 - 15% toename | 30 - 31% vermindering |
| Fenytoïne | 0 - 40% toename | 29 - 35% vermindering |
| <u>Valproïnezuur</u> | <u>Geen invloed</u> | <u>0 - 18% vermindering</u> |

Er is aangetoond dat sterke inductoren van cytochroom P450 enzymen en/of UGT (zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) tot verminderde plasma/serum concentraties (29 - 49%) van MHD bij volwassenen leiden; wanneer één van de drie enzyminducerende antiepileptica gelijktijdig werd toegediend bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 12 jaar, nam de MHD-klaring met ongeveer 35% toe in vergelijking met monotherapie. Gelijktijdige behandeling van oxcarbazepine met lamotrigine wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen (misselijkheid, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn). Wanneer één of meerdere anti-epileptica tegelijk worden toegediend met oxcarbazepine, 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 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 geïnccludeerd 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 in de vruchtbare leeftijd en contraceptieve maatregelen

Oxcarbazepine kan resulteren in het falen van het therapeutische effect van orale anticonceptiva met ethinylestradiol (EO) en levonorgestrel (LNG) (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet geadviseerd worden om zeer effectieve anticonceptie (bij voorkeur niet-hormonale, bijvoorbeeld intra-uteriene implantaten) te gebruiken tijdens de behandeling met oxcarbazepine.

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:

In de behandelde populatie werd bij combinatietherapie een toename van misvormingen gezien, vooral in 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 gerelateerd aan oxcarbazepine:

Er is een redelijke hoeveelheid gegevens bekend over zwangere vrouwen (300-1000 zwangerschapsuitkomsten). Echter, de gegevens betreffende oxcarbazepine geassocieerd met congenitale misvorming zijn beperkt. Er is geen toename van het totale hoeveelheid van misvormingen met oxcarbazepine, vergeleken met de hoeveelheid misvormingen bij de algemene bevolking (2-3%). Desondanks, met deze hoeveelheid bekende gegevens, kan een gematigd 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.

Deze gegevens in beschouwing nemende:

- Indien vrouwen die behandeld worden met oxcarbazepine zwanger worden of zwanger wens 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, dat 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 foliumzuur behandeling 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 bewaken bij vrouwen die met oxcarbazepine 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 hepatische inductie anti-epileptica. Als voorzorgsmaatregel dient er vitamine K₁ te worden toegediend in de laatste paar weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Oxcarbazepine en de actieve metaboliet (MHD) gaan over 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 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 van de mens. Bij ratten had oxcarbazepine geen effect op de vruchtbaarheid. Effecten op de reproductieve parameters bij vrouwelijke ratten werden waargenomen voor MHD bij doses vergelijkbaar met die bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Oxcarbazepine 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 gereduceerde niveau van bewustzijn zijn gemeld tijdens de behandeling met oxcarbazepine (voor de volledige lijst van bijwerkingen zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling of in verband 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 zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, dubbelzien, misselijkheid, braken en vermoeidheid, die voorkomen bij 10% van de patiënten.

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaan klassen.

Tabel met bijwerkingen

Frequentie schatting*: zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100 - < 1/10$; soms $\geq 1/1.000 - < 1/100$; zelden $\geq 1/10.000 - < 1.000$; zeer zelden $< 1/10.000$.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerking eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| | |
|---|--|
| <p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p> <p><i>Soms:</i></p> <p><i>Zelden:</i></p> <p><i>Zeer zelden:</i></p> | <p>Leukopenie</p> <p>Beenmergdepressie, aplastische anemie, arganulocytose, pancytopenie, neutropenie</p> <p>Trombocytopenie</p> |
| <p>Immuunsysteemaandoeningen</p> <p><i>Zelden:</i></p> <p><i>Zeer zelden:</i></p> | <p>Anafylactische reacties</p> <p>Overgevoeligheid[#]</p> |
| <p>Endocriene aandoeningen</p> <p><i>Vaak:</i></p> <p><i>Soms:</i></p> | <p>Gewichtstoename</p> <p>Hypothyreoïdie</p> |
| <p>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</p> <p><i>Vaak:</i></p> <p><i>Zelden:</i></p> | <p>Hyponatriëmie[†]</p> <p>Symptomen die lijken op het syndroom van inadequate secretie van ADH met verschijnselen en klachten zoals lusteloosheid, misselijkheid, duizeligheid, afname van serum (bloed) osmolaliteit, braken, hoofdpijn, verwardheid of andere neurologische verschijnselen en klachten</p> |
| <p>Psychische stoornissen</p> <p><i>Vaak:</i></p> | <p>Opwinding (bijvoorbeeld zenuwachtigheid), emotionele labiliteit, verwardheid, depressie, apathie</p> |
| <p>Zenuwstelselaandoeningen</p> <p><i>Zeer vaak:</i></p> <p><i>Vaak:</i></p> | <p>Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid</p> <p>Ataxie, tremor, nystagmus, concentratiestoornis, geheugenverlies, spraakstoornissen (inclusief dysartrie); vaker</p> |

| | |
|--|---|
| | tijdens het optitreren van de oxcarbazepine dosis |
| Oogaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> | Dubbelzien Wazig zien, visusstoornis |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> | Vertigo |
| Hartaandoeningen <i>Zeer zelden:</i> | Atrioventriculair blok, aritmie |
| Bloedvataandoeningen <i>Soms:</i> | Hypertensie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> <i>Zeer zelden:</i> | Braken en misselijkheid Diarree, buikpijn, constipatie Pancreatitis en/of verhoging van lipase en/of amylase |
| Lever- en galaandoeningen <i>Zeer zelden:</i> | Hepatitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak:</i> <i>Soms:</i> <i>Zelden:</i> <i>Zeer zelden:</i> | Huiduitslag, alopecia, acné Urticaria (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Syndroom van Stevens-Johnson, epidermolysis acuta toxica (syndroom van Lyell), angio-oedeem, erythema multiforme (zie rubriek 4.4) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen <i>Zelden:</i> | Er zijn meldingen van een verminderde botdichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten met een langdurige behandeling met oxcarbazepine. Het mechanisme waardoor oxcarbazepine het botmetabolisme beïnvloedt is nog niet |

| | |
|---|---|
| <i>Zeer zelden:</i> | geïdentificeerd. Systemische lupus erythematosus |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> | Vermoeidheid Asthenie |
| Onderzoeken <i>Soms:</i> <i>Zelden:</i> | Verhoging van hepatische enzymen, verhoging van alkalisch fosfatase in het bloed Vermindering van T4 (klinische relevantie onbekend) |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties <i>Soms:</i> | Vallen |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

†Serumnatriumspiegels lager dan 125 mmol/l zijn geconstateerd bij 2,7% van de met oxcarbazepine 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, hoewel bij sommige patiënten een daling van de natriumspiegels 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 vergelijkbaar (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.

Symptomen:

Electrolyt- en vloeistofbalansstoornissen: hyponatriëmie
Oogaandoeningen: diplopie, miosis, 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, stoornissen in de coördinatie (abnormale coördinatie), convulsies, hoofdpijn, coma, verlies van bewustzijn, dyskinesie
Psychische stoornissen: agressie, agitatie, verwardheid
Bloedvataandoeningen: hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspnoe

Behandeling:

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

De farmacologische activiteit van oxcarbazepine wordt grotendeels via de actieve metaboliet (MHD) teweeggebracht (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 overgeprikkelde neurale membranen, inhibitie van repeterende neuronale actiepotentialen, en een vermindering van de voortgeleiding van synaptische impulsen. Daarbij kan een verhoogde kaliumgeleiding en 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 eigenschappen

Oxcarbazepine en de actieve metaboliet (MHD) zijn krachtige en effectieve anti-convulsiva bij dieren. Zij beschermen knaagdieren tegen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, en in mindere mate tegen clonische aanvallen. Tevens verdwijnen de chronische partiële aanvallen in Rhesus-aapjes met aluminium implantaten of anders verminderen 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 gedurende 5 dagen of 4 weken respectievelijk werden behandeld met oxcarbazepine of MHD.

Farmacodynamische/werkzaamheids onderzoeken

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].

Pediatrische patiënten

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).

Er zijn twee gerandomiseerde, met geblindeerde beoordeling, dosis gecontroleerde 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 oud; n = 189 patiënten <6 jaar oud). 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 oud) vergelijkbaar met dat van oudere kinderen (≥6 jaar oud). In sommige studies bij jongere kinderen (<4 jaar oud) en oudere kinderen (≥4 jaar oud) is een ≥ 5-voudig verschil in het aantal patiënten met convulsies (respectievelijk 7,9% versus 1,0%) en status epilepticus (respectievelijk 5% en 1%) waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na de orale toediening van oxcarbazepine wordt oxcarbazepine geheel geabsorbeerd en grotendeels gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metaboliet (MHD).

Na een enkele toediening van 600 mg oxcarbazepine aan gezonde mannelijke vrijwilligers op een nuchtere maag, was de gemiddelde C_{max} waarde van MHD 34 mmol/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 Viatris kan daarom met en zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume 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 serum concentratie in het therapeutisch relevante bereik. Oxcarbazepine en MHD binden niet aan alpha-1-zuur-glycoproteïnen.

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. 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 geglycuronideerd 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 plasma halfwaardetijd van MHD gemiddeld $9,3 \pm 1,8$ uur.

Lineariteit en dosisproportionaliteit

Steady-state plasma MHD-concentraties worden binnen 2 - 3 dagen bereikt bij patiënten die oxcarbazepine tweemaal daags innemen. In steady-state is de farmacokinetiek van MHD lineair en vertoont dosisproportionaliteit over het dosisbereik van 300 tot 2400 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. Oxcarbazepine 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 oxcarbazepine wordt toegediend aan patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) in een enkele dosis van 300 mg, 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).

Paediatrische patiënten

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

oxcarbazepine doseringen gebruikten tussen 10 en 60 mg/kg/dag. De MHD klaring, gecorrigeerd voor gewicht, neemt af naarmate de leeftijd en gewicht toenemen, waardoor die van volwassenen wordt genaderd. 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 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 en ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de preklinische gegevens blijkt dat er geen speciale gevaren zijn voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens betreffende veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteitsonderzoeken met oxcarbazepine en de farmacologisch actieve metaboliet, de monohydroxy derivaat (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 in mensen (zie rubriek 4.6). In standaard reproductietoxiciteitstudies in knaagdieren en konijnen zijn effecten zoals toenames in de incidentie van embryo-foetale 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 embryo-foetale toxiciteitsstudies die uitgevoerd werden met oxcarbapetine of met MHD in een dosis die ook voor de moeder toxisch was, werd bij één van de acht studies een foetale malformatie gezien (zie rubriek 4.6).

Carcinogeniteit

In de carcinogeniteitsonderzoeken werden lever- (ratten en muizen), testiculaire en granulaire cel tumoren (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 oxcarbapetine. De testiculaire tumoren kunnen zijn geïnduceerd door verhoogde luteïniserend hormoon concentraties. 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 (cervix en vagina) in de vrouwelijke geslachtsdelen 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 de verhoogde estradiolspiegels specifiek voor de rat. De klinische relevantie van deze tumoren is dus onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Crospovidon
Hypromellose
Cellulose (microkristallijn)
Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Zwart ijzeroxide (E172)
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere PVC-PVdC/aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingsgroottes: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 filmomhulde tabletten.

Polypropyleen tablet flacons met polyethyleen verzegelde doppen en eventueel polyethyleen opvulmateriaal.
Verpakkingsgroottes: 100, 200, 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

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

Viartis Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

| | |
|---|-----------|
| Oxcarbazepine Viartis 150 mg, filmomhulde tabletten | RVG 33444 |
| Oxcarbazepine Viartis 300 mg, filmomhulde tabletten | RVG 33445 |
| Oxcarbazepine Viartis 600 mg, filmomhulde tabletten | RVG 33446 |

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 25 januari 2007
Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 3 augustus 2023.