
Drug Regulatory Affairs

Trileptal[®] (oxcarbazepine)

60 mg/ml Suspensie voor oraal gebruik

Samenvatting van de Productkenmerken

Vrijgifte datum: 19 oktober 2009 (DK/H/0168/004/R/002)

Aantal pagina's: 19

1. Naam van het geneesmiddel

Trileptal® 60 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 60 mg oxcarbazepine.

Hulpstoffen: Elke ml bevat ook 0,30 mg propylparahydroxybenzoaat (E216), 1,20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), 250 mg sorbitol 70 % vloeibaar (niet kristalliserend) en 0,9 mg ethanol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Suspensie voor oraal gebruik.

Gebroken wit tot rood-bruine 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

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 kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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 dichtsbijzijnde 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)
-------------------------------------	------------------------------------

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

Vóór het gebruik van Trileptal suspensie voor oraal gebruik dient de fles goed geschud te worden en dient de dosis onmiddellijk te worden bereid. De voorgeschreven hoeveelheid suspensie voor oraal gebruik kan uit de fles worden gezogen met behulp van de bijgevoegde doseerspuit voor orale toediening. Trileptal suspensie voor oraal gebruik kan direct vanuit de doseerspuit worden ingenomen of kan vlak voor toediening worden gemengd in een klein glaasje met water. Na elk gebruik dient de fles goed gesloten te worden en dient de buitenkant van de doseerspuit schoongeveegd te worden met een droog en schoon doekje.

Trileptal suspensie voor oraal gebruik en Trileptal omhulde tabletten zijn uitwisselbaar bij een zelfde dosering.

De volgende doseringsadviezen gelden voor alle patiënten behoudens diegenen met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Controle van de plasmaspiegel is niet nodig ter optimalisatie van de therapie met Trileptal.

Volwassenen

Monotherapie

Trileptal moet gestart worden met een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) verdeeld over 2 doses. Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis worden verhoogd in stappen van 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.

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

Polytherapie

Trileptal moet worden gestart met een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) verdeeld over 2 doses. Indien het klinisch is geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis worden verhoogd in stappen van 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.

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 werd met name veroorzaakt door het optreden van centrale bijwerkingen. Dagelijkse doses boven 2.400 mg/dag zijn niet systematisch onderzocht in het klinisch onderzoek.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij ouderen met een aangetaste nierfunctie (zie “Patiënten met nierfunctiestoornissen”). Voor patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie, zie rubriek 4.4.

Kinderen

In mono- en polytherapie dient Trileptal te worden gestart met een dosis van 8-10 mg/kg/dag verdeeld over twee doses. In polytherapie worden therapeutische effecten gezien bij een mediane onderhoudsdosering van ongeveer 30 mg/kg/dag. Indien klinisch geïndiceerd, mag de dosis vanaf de aanvangsdosis worden verhoogd in stappen van 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 gebruik bij kinderen vanaf 6 jaar en ouder. In gecontroleerde klinische studies, waarbij ongeveer 230 kinderen jonger dan 6 jaar (vanaf 1 maand oud) betrokken waren, zijn de veiligheid en werkzaamheid bestudeerd. Trileptal 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.

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; 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 therapie met Trileptal 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 is bereikt (zie rubriek 5.2).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de 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 Trileptal. Wanneer een patiënt deze reacties ontwikkelt na behandeling met Trileptal, dient het geneesmiddel gestaakt 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, indien zich tekenen en symptomen voordoen van overgevoeligheidsreacties, dient men de toediening van Trileptal 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 Trileptal gebruik. 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. Enkele geïsoleerde gevallen van herhaling van het optreden van de ernstige huidreacties werden 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 rash duidelijk niet aan het geneesmiddel gerelateerd is. In het geval dat de behandeling gestaakt 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).

Hyponatriëmie

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 Trileptal werden behandeld. 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). In de volgende

gevallen dient het natriumgehalte in het serum vóór het begin van de behandeling te bepalen: patiënten met reeds bestaande nierafwijkingen geassocieerd met een lage natriumwaarde, 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 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 welke kunnen wijzen op hyponatriëmie bij de behandeling met Trileptal (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.

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 geëvalueerd te worden en dient er te worden overwogen de behandeling met Trileptal stop te zetten.

Hematologische effecten

Sinds Trileptal op de markt is gebracht, zijn er zeer zelden meldingen gedaan van agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie bij patiënten die behandeld werden met Trileptal (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 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 bij gebruik van Trileptal.

Alcohol

De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij 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.

Overige

Trileptal suspensie voor oraal gebruik bevat kleine hoeveelheden alcohol, minder dan 100 mg per dosis. Het bevat parahydroxybenzoaten die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd). Het bevat sorbitol; patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals fructose intolerantie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enzym inductie

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.

In het geval dat 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: 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 Trileptal 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 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

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

* Voorlopige resultaten wijzen erop dat oxcarbazepine kan resulteren in lagere lamotrigine concentraties, wat mogelijk van betekenis kan zijn bij kinderen, maar oxcarbazepine lijkt een geringer vermogen te hebben om een interactie aan te gaan dan gelijktijdig gebruikte enzyminducerende geneesmiddelen (carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne).

Er is aangetoond dat sterke inductoren van cytochroom P450 enzymen (zoals carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) tot verminderde plasmaconcentraties (29 – 40%) 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 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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

De prevalentie van misvormingen bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie is twee tot drie keer hoger dan het aantal van ongeveer 3% in de algemene bevolking. In de behandelde populatie werd bij polytherapie een toename van misvormingen gezien. De mate waarin de behandeling en/of aandoening hiervoor verantwoordelijk is, is echter niet opgehelderd.

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:

Gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap zijn nog steeds te beperkt om het mogelijk teratogeen effect van oxcarbazepine te beoordelen. In dierenstudies werd een toename van embryosterfte, vertraagde groei en misvormingen waargenomen bij voor de moeder toxische doseringen (zie rubriek 5.3).

Deze gegevens in beschouwing nemende:

- Indien vrouwen die behandeld worden met Trileptal zwanger worden of 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.
- Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld over de mogelijkheid van een toegenomen risico op misvormingen, en hen moet de mogelijkheid voor een antenatale screening geboden worden.
- 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:

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, kan 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 bewaken 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, die veroorzaakt werden door anti-epileptica, zijn gemeld bij pasgeborenen. 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. De verhouding van de concentraties in melk en plasma bedraagt voor beide verbindingen 0,5. Het effect op de zuigeling die op deze manier aan Trileptal wordt blootgesteld is onbekend. Hierom dient Trileptal niet te worden gegeven gedurende de borstvoeding.

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

Het gebruik van Trileptal wordt geassocieerd met bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8). Derhalve dienen patiënten op de hoogte te worden gesteld, dat hun fysieke en/of mentale vermogen, dat nodig is om machines te bedienen of voertuigen te besturen, verminderd kan zijn.

4.8 Bijwerkingen

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

Het bijwerkingenprofiel per lichaamssysteem 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 postmarketing ervaring.

Frequentie schatting: zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100 - < 1/10$; soms $\geq 1/1.000 - < 1/100$; zelden $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$; zeer zelden $< 1/10.000$; niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

<i>Soms</i>	leukopenie
<i>Zeer zelden</i>	trombocytopenie
<i>Niet bekend</i>	beenmergdepressie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie

Immuunsysteemaandoeningen

<i>Zeer zelden</i>	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 abnormale leverfunctietesten, hepatitis), spieren en gewrichten (bijvoorbeeld gewrichtszwelling, myalgie, artralgie), zenuwstelsel (bijvoorbeeld leverencefalopathie), nieren (bijvoorbeeld proteïnurie, interstitiële nefritis, nierfalen), longen (bijvoorbeeld dyspnoe, longoedeem, astma, bronchospasmen, interstitiële longaandoening), angio-oedeem
<i>Niet bekend</i>	anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

<i>Vaak</i>	hyponatriëmie
<i>Zeer zelden</i>	hyponatriëmie gepaard met tekenen en symptomen als aanvallen, verwardheid, bewustzijnsdaling, encefalopathie (zie ook 'Zenuwstelselaandoeningen' voor andere ongewenste effecten), visusstoornissen (bijvoorbeeld wazig zien), braken, misselijkheid [†]
<i>Niet bekend</i>	hypothyreoïdie

Psychische stoornissen

<i>Vaak</i>	verwardheid, depressie, apathie, opwinding (bijvoorbeeld zenuwachtigheid), emotionele labiliteit
-------------	--

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid

Vaak ataxie, tremor, nystagmus, concentratiestoornis, geheugenverlies

Oogaandoeningen

Zeer vaak dubbelzien

Vaak wazig zien, visusstoornis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak vertigo

Hartaandoeningen

Zeer zelden aritmie, atrioventriculair blok

Bloedvataandoeningen

Niet bekend hypertensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak misselijkheid, braken

Vaak diarree, constipatie, buikpijn

Zeer zelden pancreatitis en/of verhoging van lipase en/of amylase

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak uitslag, alopecia, acne

Soms urticaria

Zeer zelden angio-oedeem, syndroom van Stevens-Johnson, epidermolysis acuta toxica (syndroom van Lyell), erythema multiforme (zie rubriek 4.4)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Niet bekend vermindering van T4 (klinische relevantie onbekend)

†In zeer zeldzame gevallen kan een klinisch relevante hyponatriëmie (natrium < 125 mmol/l) voorkomen tijdens behandeling met Trileptal. In de meeste gevallen is dit geconstateerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, hoewel bij sommige patiënten een daling van

natriumgehalte in het serum tot beneden 125 mmol/l geconstateerd werd meer dan een jaar na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van overdosering zijn gemeld. De maximaal ingenomen dosis was ongeveer 24.000 mg. Alle patiënten herstelden na een symptomatische behandeling. De symptomen van een overdosering zijn: slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, hyperkinesie, hyponatriëmie, ataxie en nystagmus. 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, ATC code: N03A F02

Farmacodynamische effecten

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, 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.

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 verdwijnen de chronische partiële aanvallen in Rhesus-aapjes met aluminium implantaten of 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na een enkele toediening van 600 mg Trileptal suspensie voor oraal gebruik aan gezonde mannelijke vrijwilligers op een nuchtere maag was de gemiddelde C_{\max} waarde van MHD 24,9 $\mu\text{mol/l}$, 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 alfa-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 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 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 plasmahalfwaardetijd van MHD gemiddeld $9,3 \pm 1,8$ uur.

Dosisverhouding

Steady-state plasma MHD-concentraties 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).

Kinderen

In klinische studies bij kinderen, die Trileptal doseringen gebruikten tussen 10 en 60 mg/kg/dag, werd de farmacokinetiek van Trileptal bestudeerd. De MHD klaring, gecorrigeerd voor gewicht, neemt af naarmate de leeftijd en het 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 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

Uit de preklinische gegevens blijkt dat er geen speciale gevaren zijn voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit onderzoeken naar herhaalde dosis toxiciteit, 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. Aangezien er geen meldingen bestaan over dergelijke veranderingen bij de mens, blijft de klinische betekenis van deze bevinding in ratten onduidelijk.

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

In dierproeven zijn effecten, zoals toenames in de incidentie van embryonale sterfte, en enige vertraging in de antenatale en/of postnatale groei, aangetoond bij doseringen die toxisch waren voor de moederdieren. In embryotoxiciteitsstudies die uitgevoerd werden met Trileptal 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).

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 Trileptal. De testiculaire tumoren kunnen zijn geïnduceerd door gestegen 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 opgehelderd. De klinische relevantie van deze tumoren is dus onbekend.

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 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 kindveilige sluiting 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.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland
Telefoon: 026 - 37 82 111
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder:

Trileptal 60 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

RVG 26830

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2001

Datum van hernieuwing van de vergunning: 15 oktober 2009

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste volledige herziening: 28 december 2009