

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taloxa-TABS 600 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet Taloxa-TABS 600 mg bevat 600 mg felbamaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Taloxa-TABS 600 mg bevat 60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte capsulevormige tablet, met een breukstreep die de lengteas doormidden deelt. Het Schering-Plough handelsmerk is gegraveerd op de ene zijde en “600” op de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Felbamaat is niet geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling bij epilepsie. Na zorgvuldig afwegen van de risico's en de voordelen met betrekking tot bloeddyscrasie, in het bijzonder aplastische anemie, en ernstige levertoxiciteit, kan felbamaat worden toegepast bij de volgende indicatie. Het mogelijke risico als gevolg van het gebruik van felbamaat moet afgewogen worden tegen het risico als gevolg van afwezigheid van een alternatieve medische behandeling.

- Als adjuvantbehandeling bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut die 4 jaar of ouder zijn en niet reageren op alle beschikbare adequate anti-epileptica.

Na 2 tot 3 maanden behandeling moet een zorgvuldige beoordeling van de werkzaamheid van felbamaat zorgvuldig uitgevoerd worden. Alleen bij patiënten bij wie in deze periode een aanzienlijke klinische verbetering van de aanvallen werd verkregen (d.w.z. een uitgesproken vermindering van de frequentie of van de ernst van de aanvallen) mag de behandeling met felbamaat worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten vóór het begin van de behandeling op de hoogte gebracht worden van de mogelijke risico's in verband met het gebruik van felbamaat (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten ingelicht worden dat het gebruik van felbamaat gepaard kan gaan met aplastische anemie en leverinsufficiëntie, die beide fatale aandoeningen kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Felbamaat mag alleen onder toezicht van een neuroloog of een kinderarts met ervaring in de behandeling van epilepsie worden gebruikt.

Dosering

SYNDROOM VAN LENNOX-GASTAUT

Dosering voor volwassenen en adolescenten vanaf 14 jaar:

Adjuvante behandeling naast andere anti-epileptica: Felbamaat, toegediend in combinatie met

carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of valproïnezuur, kan de frequentie van de karakteristieke bijwerkingen doen toenemen (zie rubriek 4.5). De begindosering van felbamaat is 600 mg tot 1200 mg/dag, verdeeld over 2 of 3 doses. Bij het begin van de felbamaat-therapie moet de dosis van gelijktijdig toegediend carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en/of valproïnezuur met 20 tot 30 % verminderd worden. Daarna kan de dosering van felbamaat met intervallen van ongeveer een week worden opgevoerd met 600 mg tot 1200 mg per dag tot maximaal 3600 mg per dag, verdeeld over 3 of 4 doses. Er moet worden overwogen de dosis van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en valproïnezuur aan te passen wanneer de dosis van felbamaat wordt verhoogd. Interacties zijn echter dosisafhankelijk en verschillend van patiënt tot patiënt. Daarom moeten alle dosisaanpassingen van gelijktijdig toegediende anti-epileptica niet alleen gebaseerd zijn op steady-state plasmaconcentraties, maar ook op klinische observaties.

Pediatrische patiënten

Pediatrische dosering: kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten van 12 tot 14 jaar

Adjuvantbehandeling bij andere anti-epileptica: Felbamaat, toegediend in combinatie met carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of valproïnezuur, kan de frequentie van de respectievelijke bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.5). De begindosering van felbamaat bedraagt 7,5 mg/kg/dag tot 15 mg/kg/dag, toegediend in 2 of 3 doses. Bij het begin van de felbamaat therapie moet de dosis van tegelijkertijd toegediend carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en/of valproïnezuur met 20 tot 30 % verminderd worden. De dosering van felbamaat kan met intervallen van ten minste een week worden opgevoerd met 7,5 mg/kg tot 15 mg/kg per dag tot maximaal 45 mg/kg/dag (niet meer dan 3600 mg/dag) verdeeld over 3 of 4 doses. Er moet worden overwogen de dosis van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en valproïnezuur aan te passen wanneer de dosis van felbamaat wordt verhoogd. De interacties zijn echter dosisafhankelijk en verschillend van patiënt tot patiënt. Daarom moeten alle dosisaanpassingen van tegelijkertijd toegediende anti-epileptica niet alleen gebaseerd zijn op steady-state plasmaconcentraties, maar ook op klinische observaties.

Pediatrisch gebruik: De veiligheid en werkzaamheid van felbamaat bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet vastgesteld.

Geriatrische patiënten

Geriatrisch gebruik: Op basis van het beperkte aantal klinische gegevens bij patiënten ouder dan 65 jaar behandeld met felbamaat, zijn geen beperkingen noodzakelijk ten aanzien van ouderen. In het algemeen moet de aanpassing van de dosis bij oudere patiënten echter met voorzichtigheid toegepast worden.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie: Bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min., moet de initiële dosis van felbamaat gehalveerd worden. Voorzichtigheid is geboden bij de daaropvolgende aanpassingen van de dosering.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie: Felbamaat dient niet gebruikt te worden bij patiënten met leverinsufficiëntie (bestaande of in de anamnese) vanwege de kans op hepatotoxiciteit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Felbamaat is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- voorgeschiedenis van bloeddyscrasie of leverdysfunctie.
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde stoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Informatie voor de patiënten: Patiënten moeten vóór het begin van de behandeling ingelicht worden dat het gebruik van felbamaat gepaard kan gaan met aplastische anemie en leverinsufficiëntie, die beide fatale aandoeningen kunnen zijn.

Bloeddyscrasie: Een aantal ernstige hematologische bijwerkingen, waaronder trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, anemie en aplastische anemie, werd gemeld in verband met het gebruik van felbamaat.

De meest ernstige bijwerking is aplastische anemie. In 30 % van de gevallen was die fataal. De incidentie wordt geraamd op één geval per 4000 behandelde patiënten, wat een aanzienlijke toename is (100 maal meer) t.o.v. het verwachte percentage (2 tot 5 op 1 miljoen personen per jaar). Om deze reden mag felbamaat alleen gebruikt worden bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut, die niet reageren op een behandeling en voor wie geen alternatieve medische behandeling beschikbaar is.

De gevallen van aplastische anemie werden 2 tot 12 maanden na het begin van de behandeling met felbamaat vastgesteld. De schade aan de beenmergcellen, die uiteindelijk leidt tot aplasie, kan echter weken tot maanden vroeger optreden. Daarom blijven patiënten, verschillende maanden na het stopzetten van de behandeling met felbamaat, een risico lopen op het ontstaan van aplastische anemie. Het is niet bekend of het gevaar voor het ontstaan van aplastische anemie afhankelijk is van de duur van de blootstelling. Daarom kan niet worden verondersteld dat een patiënt die gedurende een lange tijd behandeld werd met felbamaat zonder verschijnselen van hematologische abnormaliteiten, geen gevaar meer zou lopen.

- Een volledige bloedceltelling moet vóór het begin van en tijdens de behandeling met felbamaat om de twee weken worden uitgevoerd
- Als de resultaten van de bloedceltelling wijzen op neutropenie (aantal neutrofielen < 1.500 per mm³) en/of op trombocytopenie (aantal plaatjes < 150.000 per mm³), moet de behandeling met felbamaat gestaakt worden en moet de patiënt onderzocht worden op mogelijke aplastische anemie.
- Een zorgvuldige controle van klinische tekenen zoals ecchymosen, petechiae, bloedingen of verschijnselen van infectie en/of anemie (vermoeidheid, zwakte, enz.) is noodzakelijk. Als dergelijke symptomen aanwezig zijn, moet onmiddellijk een volledige bloedceltelling worden uitgevoerd.

Hepatotoxiciteit: Ernstige gevallen van acute hepatotoxiciteit (fataal in 30 % van de gevallen) werden gemeld bij patiënten behandeld met felbamaat.

- Leverfunctietesten (ASAT, ALAT, bilirubine) moeten vóór het begin van de behandeling met felbamaat uitgevoerd worden. Patiënten met een abnormale leverfunctie mogen niet met felbamaat behandeld worden.
- Tijdens de behandeling met felbamaat moeten om de twee weken leverfunctietesten uitgevoerd worden. Patiënten bij wie een klinisch significante abnormale leverfunctie ontstaat, moet de behandeling met felbamaat stopgezet worden.
- Bij patiënten met klinische tekens of symptomen zoals icterus, anorexia, misselijkheid, braken en abdominale pijn moet onmiddellijk de leverfunctie gecontroleerd worden.

Felbamaat tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Patiënten moeten goed gehydrateerd zijn wanneer ze felbamaat gebruiken om de kans op kristalurie, hetgeen zeer zelden gemeld is, te verkleinen.

Overgevoeligheid:

- Felbamaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bewezen overgevoeligheidsreacties op andere carbamaten.
- Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische shock, Stevens-Johnson syndroom, bulleuze huiduitslag en epidermale necrolyse, zijn gemeld met felbamaat en deden zich doorgaans twee tot drie weken na het starten van de behandeling voor. De symptomen omvatten uitslag, koorts, zwelling van de slijmvliezen en anafylaxie, leukopenie, trombocytopenie, verhoogde leverfunctietesten, artralgie, myalgie en faryngitis. In geval van overgevoeligheid voor felbamaat moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt en moet een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

Stopzetten van felbamaat: Anti-epileptica, waaronder felbamaat, mogen doorgaans niet plotseling gestopt worden wegens de mogelijkheid van een verhoogde frequentie van de aanvallen. Als de ernst van de bijwerking(en) echter een onmiddellijke stopzetting vereist, moet dit onder nauwgezet medisch toezicht gebeuren. Patiënten bij wie felbamaat werd stopgezet wegens ernstige bijwerking(en) gerelateerd aan het geneesmiddel, mogen niet opnieuw behandeld worden.

Toename van de frequentie van convulsies: Zoals het geval is met andere anti-epileptica, kunnen sommige patiënten ondervinden dat de frequentie van de convulsies toeneemt of er zich nieuwe typen aanvallen voordoen (zie rubriek 4.8). Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een overdosering, een daling van de plasmaconcentraties van een ander anti-epilepticum waarmee de patiënt eveneens behandeld wordt, of een paradoxaal effect.

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica bij verscheidene indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met felbamaat niet uit.

Daarom moeten patiënten op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedragingen worden gecontroleerd en moet een passende behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medische hulp te zoeken indien er zich tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag voordoen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Felbamaat wijzigt de plasmaconcentraties van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en valproïnezuur en/of hun metabolieten. Om de mogelijke bijwerkingen wegens geneesmiddeleninteracties te beperken, dient de dosering van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en valproïnezuur verlaagd te worden op basis van klinische observatie en steady-state plasmaconcentraties, indien van toepassing (zie rubriek 4.2).

Invloed van felbamaat op andere anti-epileptica:

Carbamazepine: Felbamaat vermindert de steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine met circa 25 %, terwijl de concentraties van carbamazepine-epoxide met circa 50% worden verhoogd.

Fenytoïne: Felbamaat remt de klaring van fenytoïne op een dosisafhankelijke wijze. De plasmaconcentratie van fenytoïne kan met 20 % tot 60 % stijgen.

Fenobarbital: Een dosis felbamaat van twee maal 1.200 mg per dag veroorzaakte een vergroting van de AUC van fenobarbital met ongeveer 25 %.

Valproïnezuur: Felbamaat in doseringen van twee maal 600 mg of 1.200 mg per dag, verhoogt de steady-state plasmaconcentraties van valproïnezuur op een dosisafhankelijke, lineaire wijze. Met de laagste dosis felbamaat zijn de gemiddelde AUC en dalconcentraties van valproïnezuur met respectievelijk 28 % en 18 % verhoogd. Deze waarden namen proportioneel toe bij de hoogste dosering van felbamaat.

Clonazepam, oxcarbazepine, vigabatrine en lamotrigine: Alhoewel felbamaat bij een dosering van 1200 mg om de 12 uur statistisch significante veranderingen veroorzaakte in de farmacokinetiek van clonazepam, lamotrigine en vigabatrine waren deze veranderingen minimaal en klinisch niet relevant. Er werden geen wijzigingen geobserveerd in de farmacokinetiek van de actieve monohydroxymethaboliët van oxcarbazepine. Aangezien een farmacodynamische interactie van felbamaat met deze middelen niet uitgesloten kan worden, moet de aanpassing van de dosering altijd gebaseerd zijn op de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Effecten van andere anti-epileptica op felbamaat:

Carbamazepine/Fenytoïne/Fenobarbital: Als carbamazepine of fenytoïne samen met felbamaat wordt toegediend, kan de daling van de steady-state plasmaconcentraties van felbamaat tot 20 % bedragen. Gelijktijdig fenobarbital toedienen veroorzaakt ongeveer 35 % vermindering van de steady-state plasmaconcentraties van felbamaat.

Valproïnezuur: Valproïnezuur blijkt een minimaal effect te hebben op de klaring van felbamaat. In één onderzoek waren de laagste concentraties van felbamaat echter ongeveer 50 % hoger dan bij een monotherapie met felbamaat.

Interacties tussen felbamaat en niet anti-epileptische middelen:

Orale contraceptiva: Felbamaat verminderde de AUC van gestodeen met 42 % en de AUC van ethinylestradiol met 13 % bij vrouwen die behandeld werden met een laag gedoseerd oraal combinatiecontraceptivum. De werkzaamheid en de verdraagbaarheid van orale anticontraceptiva kan veranderen. Andere combinaties zijn niet bestudeerd.

Effect van felbamaat op het cytochroom P-450:

Het is aangetoond dat felbamaat een substraat is voor CYP3A4 en CYP2E1, maar inhibitie van deze minder belangrijke routes heeft geen verwachte farmacokinetische gevolgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende de behandeling en tot 1 maand na het einde van de behandeling een effectief anticonceptivum gebruiken (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld.

Reproductiestudies bij ratten en konijnen hebben geen bewijs geleverd van schade aan de foetus door felbamaat. Echter, felbamaat passeert de placenta (zie rubriek 5.3).

Aangezien reproductiestudies bij dieren niet altijd betrouwbare informatie geven in verband met de respons bij de mens en wegens het risico op beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit bij de foetus, mag felbamaat niet gebruikt worden door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectief anticonceptivum gebruiken en door zwangere vrouwen, tenzij absoluut noodzakelijk.

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

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet deskundig advies worden gegeven. De noodzaak van behandeling met anti-epileptica moet worden heroverwogen wanneer een vrouw van plan is zwanger te worden. Bij vrouwen die worden behandeld voor epilepsie, moet plotselinge stopzetting van de behandeling met anti-epileptica worden vermeden, aangezien dit kan leiden

tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie met de minimale effectieve dosis de voorkeur, omdat therapie met meerdere anti-epileptica kan worden geassocieerd met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de keuze van de anti-epileptica.

Borstvoeding

Felbamaat wordt uitgescheiden in moedermelk. Vanwege een mogelijk door felbamaat veroorzaakt risico op hepatotoxiciteit en beenmergsuppressie bij kinderen die borstvoeding krijgen, mag felbamaat niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies bij ratten en konijnen hebben geen bewijs geleverd van een verminderde vruchtbaarheid door felbamaat.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen duizeligheid of slaperigheid ondervinden en voorzichtigheid is derhalve geboden bij potentieel gevaarlijke activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

Felbamaat wordt in verband gebracht met een toename van de gevallen van bloeddyscrasie (zie rubriek 4.4), waaronder aplastische anemie. Andere ernstige hematologische bijwerkingen zijn zeldzame gevallen van trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, anemie of combinaties ervan, inclusief pancytopenie. Sommige van deze bijwerkingen treden op als onderdeel van een acute overgevoelighedsreactie (zie rubriek 4.4). Sommige gevallen van ernstige hepatitis, inclusief acute leverinsufficiëntie resulterend in de dood, werden gemeld met felbamaat (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen die gemeld werden bij volwassen patiënten behandeld met felbamaat als adjuvante therapie tijdens klinische studies en die beschouwd worden als aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, worden weergegeven in onderstaande tabel, volgens systeem/orgaanklassen en frequentie.

Tabel 1. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) (CIOMS III)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zelden:	Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, anemie of combinaties ervan, waaronder pancytopenie, bloeddyscrasie (zie rubriek 4.4), met inbegrip van aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen Zelden:	Anafylactische shock (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak: Soms:	Gewichtsverlies, anorexia Hypofosfatemie
Psychische stoornissen Soms:	Spraakstoornis, depressie, stupor, angst
Zenuwstelselaandoeningen	

Vaak: Zelden:	Slapeloosheid, slaperigheid, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn Toename van de frequentie van de aanvallen (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen Vaak:	Diplopie, afwijkend gezichtsvermogen
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Misselijkheid, braken, dyspepsie, abdominale pijn, diarree Obstipatie
Lever- en galaandoeningen Zeer zelden:	Ernstige Hepatitis; acuut leverfalen (soms fataal) (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen Soms: Zelden:	Rash Overgevoelighedsreacties (waaronder syndroom van Stevens- Johnson, bulleuze eruptie, toxische epidermale necrolyse) (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen Zeer zelden:	Kristalurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Soms: Vaak:	Loopstoornis Vermoeidheid

Pediatrische patiënten

Kinderen vertoonden een vergelijkbaar patroon van bijwerkingen. Bovendien werden bij kinderen frequent infecties van de bovenste luchtwegen waargenomen. Een relatie met de behandeling is echter niet waarschijnlijk.

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 nationale meldsysteem: **voor België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Tijdens het klinisch onderzoeksprogramma vertoonden patiënten die in het kader van een adjuvante behandeling of als monotherapie met felbamaat ongewild een overdosering van 4.000 tot 12.000 mg/dag kregen, licht tot matig ernstige bijwerkingen. Deze omvatten duizeligheid, constipatie, purpura, hoofdpijn, misselijkheid, braken, gewichtsverlies, koorts, otitis media, slaperigheid en milde tachycardie (100 slagen/min.).

Tijdens de post-marketing ervaring werden overdoseringen tot 40.000 mg felbamaat gemeld. De grote meerderheid van de patiënten herstelde zonder verdere gevolgen. De bijwerkingen omvatten ataxie, nystagmus, diplopie, onrust, kristalurie of coma. Er werden fatale gevallen gemeld bij patiënten die overdoses namen van meerdere middelen, waaronder felbamaat. .

In geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Het is niet bekend of felbamaat dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel, anti-epileptica, ATC-code: N03AX10

Felbamaat is een chemisch en farmacologisch nieuw anti-epilepticum. Het is een dicarbamaat dat structureel verschillend is van andere bekende carbamaten. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend.

Werkingsmechanisme

Receptorbindingsonderzoeken *in vitro* wijzen erop dat felbamaat geen of zwakke remmende effecten op de GABA-receptorbinding en de benzodiazepinereceptorbinding heeft. Bovendien heeft felbamaat geen excitotoxische effecten en vertoont geen antagonisme met de neurotoxische effecten van NMDA, kainaat of quisqualaat *in vitro*, wat erop wijst dat felbamaat geen NMDA-antagonist is.

In preklinische farmacologische onderzoeken werd de anticonvulsieve activiteit van felbamaat aangetoond bij een breed gamma aanvalsmodellen. Felbamaat is werkzaam in testen met een maximale elektroshock bij muizen en in testen met aanvallen geïnduceerd door subcutaan toegediend pentyleentetrazol. Felbamaat is ook werkzaam tegen aanvallen geïnduceerd door picrotoxine als bicuculline. De werkzaamheid van felbamaat in modellen met epileptische aanvallen geïnduceerd door chemische substanties en maximale elektroshocks, wijst erop dat het geneesmiddel zijn anti-epileptische activiteit uitoefent door een verhoging van de drempel voor aanvallen en het voorkomen van de uitbreiding van aanvallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Felbamaat was werkzaam in 5 gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie en in een onderzoek met het syndroom van Lennox-Gastaut. Deze onderzoeken omvatten patiënten met atone aanvallen, atypische absence-aanvallen en gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De resultaten van deze onderzoeken, waarin doses tot 45 mg/kg/dag of 3.600 mg/dag toegediend werden, toonden een verband tussen de plasmaconcentratie en de preventie van aanvallen.

Felbamaat werd toegediend in een enkele dosis van maximaal 1.200 mg of in meervoudige doseringen van 200 tot 600 mg tweemaal per dag gedurende maximaal 28 dagen bij gezonde vrijwilligers. Personen met epilepsie (partiële aanvallen) kregen herhaalde toedieningen van 800 en 1.200 mg tweemaal per dag gedurende respectievelijk 28 dagen en 6 weken. Deze onderzoeken toonden geen klinisch significante bijwerkingen aan op de belangrijke orgaansystemen waaronder het centraal zenuwstelsel, het cardiovasculaire systeem, het hematopoëtische systeem, de nieren, de lever of de luchtwegen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van ¹⁴C-felbamaat aan gezonde mannen werd ongeveer 90 % van elke dosis teruggevonden in de urine en minder dan 5 % in de feces. De absolute systemische biologische beschikbaarheid werd niet onderzocht. Felbamaat wordt dus goed geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed op de snelheid en omvang van absorptie van felbamaat.

Biotransformatie en eliminatie

Op basis van vergelijkingen van de AUC werd meer dan 85 % van de plasmaradioactiviteit veroorzaakt door onveranderd felbamaat.

Behalve het onveranderde felbamaat werden de volgende metabolieten geïdentificeerd in menselijke urine:

p-hydroxyfelbamaat, 2-hydroxyfelbamaat, monocarbamaatderivaten van felbamaat en polaire metabolieten van felbamaat (waaronder felbamaatconjugaten).

In onderzoeken met eenmalige en herhaalde toediening aan gezonde vrijwilligers en patiënten met epilepsie was de tijd voor het bereiken van de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) na 2 tot 6 uur na toediging bereikt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van felbamaat bedroeg 15 tot 23 uur.

Na eenmalige of herhaalde orale toediening aan gezonde mannelijke proefpersonen en aan patiënten met epilepsie, vertoonde felbamaat een lineaire farmacokinetiek bij doses van maximaal 3.600 mg/dag, met een dosisafhankelijke lineaire toename van AUC en C_{max} .

Eiwitbinding: Bij de mens is 22 tot 25 % reversibel gebonden aan menselijke plasma-eiwitten, hoofdzakelijk albumine.

Plasmaconcentraties: In gecontroleerde klinische onderzoeken met felbamaat werd de werkzaamheid aangetoond bij gemiddelde plasmaconcentraties tussen 32 en 82 $\mu\text{g/ml}$. In een onderzoek met het syndroom van Lennox-Gastaut werd een effect op atone aanvallen vastgesteld bij gemiddelde felbamaatconcentraties van slechts 18 $\mu\text{g/ml}$. Felbamaatconcentraties tot 137 $\mu\text{g/ml}$ werden bij sommige patiënten waargenomen die behandeld werden met de aanbevolen dosering, en deze concentraties werden goed verdragen.

Distributie

Felbamaat en zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière.

Patiënten met nierfunctiestoornis: In een farmacokinetisch onderzoek met eenmalige dosering, waren de klaring en eliminatie van felbamaat verminderd en de halfwaardetijd verhoogd volgens de graad van nierinsufficiëntie. De felbamaatconcentratie (als AUC) was met ongeveer 100 % gestegen bij patiënten die een creatinineklaring hadden van $< 50 \text{ ml/min.}$, in vergelijking met de controlegroep (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Testen op microbiële en zoogdiercellen toonden geen mutagene activiteit aan. Reproductietoxiciteitstesten bij ratten en konijnen toonden aan dat felbamaat geen reproductietoxiciteit veroorzaakt, niet teratogeen is en geen invloed heeft op partus of lactatie.

Er werd onderzoek uitgevoerd naar acute toxiciteit bij muizen (p.o.; i.p.), ratten (p.o.; i.p.) en honden (p.o.). De orale LD50 was meer dan 5 g/kg voor muizen en ratten en meer dan 2 g/kg voor honden. Het toxiciteitsprofiel werd vooral gekenmerkt door ptosis, ataxie, tremor, verminderde activiteit en verminderde spiertonus.

In onderzoeken naar de veiligheid bij dieren die tot 1 jaar duurden, waren veranderingen in de lever, wijzend op inductie van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, duidelijk bij ratten. In onderzoeken bij ratten en muizen gedurende twee jaar werd geen toename van de incidentie van goedaardige of kwaadaardige levertumoren of van de totale tumorincidentie vastgesteld. Een toegenomen frequentie van interstitiële tumoren in de testes van mannelijke ratten behandeld met hoge doses werd niet waargenomen in de lagere dosisgroepen of in onderzoeken van één jaar bij ratten of honden of in onderzoeken van twee jaar bij muizen. Het optreden van dit soort tumoren bij ratten is niet ongewoon. Bij de mens zijn interstitiële cel tumoren van de testes echter wel zeldzaam. De relevantie van deze bevinding voor het beoordelen van het risico voor de mens is niet duidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

gepregelatineerd zetmeel

microkristallijne cellulose
natriumcroscarmellose
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De blisterverpakking/fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

De blisterverpakking/fles in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- 40 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 50 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 60 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 90 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 100 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 120 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 200 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu)
- 400 tabletten in blisterverpakking (Aclar/PELD/PVC - Alu) (klinische verpakking =10*40)
- 40 tabletten in fles (HDPE)
- 50 tabletten in fles (HDPE)
- 60 tabletten in fles (HDPE)
- 90 tabletten in fles (HDPE)
- 100 tabletten in fles (HDPE)
- 120 tabletten in fles (HDPE)
- 200 tabletten in fles (HDPE)
- 400 tabletten in fles (HDPE) (klinische verpakking =10*40)

De flessen zijn uitsluitend voor ziekenhuisgebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Organon Belgium

Handelsstraat 31 /Rue du Commerce 31

B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com

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

Taloxa-TABS 600 mg tabletten:

- in blisterverpakking: BE171823

- in fles (HDPE): BE 375103

Afleveringswijze: Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 1995

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2008

11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 11/2023