

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taloxa-SUSP, 600 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml Taloxa-SUSP, suspensie voor oraal gebruik bevat 600 mg felbamaat.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 5 ml Taloxa-SUSP, suspensie voor oraal gebruik bevat 1,05 g sorbitol (E 420), 6,5 mg methylparahydroxybenzoaat (E 218), 1 mg propylparahydroxybenzoaat (E 216) en 10 mg natriumbenzoaat (E 211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, viskeuze suspensie

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, meer in het bijzonder aplastische anemie en ernstige levertoxiciteit, wordt felbamaat aanbevolen voor toepassing bij de volgende indicatie. Het mogelijke risico als gevolg van het gebruik van felbamaat moet afgewogen worden tegen de risico's als gevolg van afwezigheid van een alternatieve medische behandeling.

- Als adjuvante behandeling bij patiënten met Lennox-Gastaut-syndroom die 4 jaar of ouder zijn en niet reageren op alle beschikbare relevante anti-epileptica.

Na 2 tot 3 maanden behandeling moet een zorgvuldige beoordeling van de werkzaamheid van felbamaat uitgevoerd worden. Alleen bij patiënten bij wie in deze periode een belangrijke 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 leverfalen, 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

LENNOX-GASTAUT-SYNDROOM

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 begin dosering 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.

Pediatri sche patiënten

Pediatri sche dosering: kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten van 12 tot 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 7,5 mg/kg/dag tot 15 mg/kg/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. 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. 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.

De dosering van Taloxa-SUSP, suspensie voor oraal gebruik dient in milliliters voorgeschreven te worden (zie de conversietabel hieronder die de milligram dosis toont in milliliters).

De doses vermeld in de tabel hieronder zijn uitsluitend van toepassing op patiënten van 4 jaar en ouder. Deze dagelijkse doseringen dienen verdeeld over de dag gegeven te worden.

Tabel 1 Totale dagelijkse doses in ml bij verschillende doseringsschema's en lichaamsgewicht. De dagelijkse dosis dient verdeeld over de dag in twee, drie of vier doses gegeven te worden (zie bovenstaande alinea).

Tabel 1	Totale dagelijkse dosis in ml die gedurende de dag toegediend moet worden					
Lichaamsgewicht in kg	7,5 mg/kg	15 mg/kg	22,5 mg/kg	30 mg/kg	37,5 mg/kg	45 mg/kg
12	0,8	1,5	2,3	3,0	3,8	4,5
14	0,9	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3
16	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
18	1,1	2,3	3,4	4,5	5,6	6,8
20	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5
22	1,4	2,8	4,1	5,5	6,9	8,3
24	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
26	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8
28	1,8	3,5	5,3	7,0	8,8	10,5
30	1,9	3,8	5,6	7,5	9,4	11,3
32	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
34	2,1	4,3	6,4	8,5	10,6	12,8
36	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5
38	2,4	4,8	7,1	9,5	11,9	14,3
40	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0

Pediatri sch 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 een nierfunctiestoornis

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie: Bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min moet de initiële dosis van felbamaat gehalveerd worden en daaropvolgende aanpassingen van de dosering moeten met voorzichtigheid toegepast worden.

Patiënten met een 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).

Voedsel heeft geen invloed op de snelheid en omvang van absorptie van felbamaat.

Wijze van toediening

De fles goed schudden voor het gebruik.

Een 5,0 ml doseerspuit voor orale toediening met CE-markering met maatverdeling van 0,1 ml wordt in de verpakking van Taloxa-SUSP meegeleverd. Het streepje van 0,1 ml is geschikt voor het afmeten van een dosis van 12 mg, het streepje van 0,5 ml voor 60 mg en het streepje van 5,0 ml voor 600 mg felbamaat.

4.3 Contra-indicaties

Felbamaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- voorgeschiedenis van bloeddyscrasie of verstoorde leverfunctie;
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Informatie voor patiënten: Patiënten moeten vóór het begin van de behandeling worden ingelicht dat het gebruik van felbamaat gepaard kan gaan met aplastische anemie en leverinsufficiëntie, welke 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 deze 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 per 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 verantwoordelijk wordt geacht voor aplasie, kan echter weken tot maanden vroeger optreden. Om deze reden 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 lange tijd behandeld werd met felbamaat zonder verschijnselen van hematologische abnormaliteiten, geen gevaar 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 < 1500 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 het klinische beeld zoals ecchymosen, petechiae, bloedingen of tekenen 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 acuut leverfalen (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. Bij patiënten bij wie een klinisch significante abnormale leverfunctie ontstaat, moet de behandeling met felbamaat stopgezet worden.
- Bij patiënten met klinische tekenen of symptomen zoals icterus, anorexia, misselijkheid, braken en abdominale pijn moet onmiddellijk de leverfunctie gecontroleerd worden.

Dit middel bevat 1,05 g sorbitol (E 420) per 5 ml suspensie voor oraal gebruik. Sorbitol kan bij geneesmiddelen voor oraal gebruik invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik. Sorbitol is een bron van fructose. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit middel niet gebruiken. Sorbitol kan maag-darmklachten veroorzaken en een licht laxerende werking hebben.

Felbamaat, suspensie voor oraal gebruik bevat methyl- en propylparahydroxybenzoaten, die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

Dit middel bevat 10 mg natriumbenzoaat per 5 ml suspensie voor oraal gebruik.

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 2 tot 3 weken na het starten van de behandeling voor. De symptomen omvatten huiduitslag, 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 stopgezet 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 tegelijkertijd 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, placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met felbamaat niet uit.

Daarom dienen patiënten op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedragingen te worden gecontroleerd en dient passende behandeling te 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 1200 mg tweemaal per dag veroorzaakte een vergroting van de AUC van fenobarbital met ongeveer 25 %.

Valproïnezuur: Felbamaat in doseringen van 600 mg of 1200 mg tweemaal per dag verhoogt de steady-state plasmaconcentraties van valproïnezuur op een dosisafhankelijke lineaire wijze. Met de lagere dosering van felbamaat verhoogden de gemiddelde AUC en dalconcentraties van valproïnezuur met respectievelijk 28 % en 18 %. Deze waarden namen proportioneel toe met de hogere 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 wijzigingen minimaal en wellicht klinisch niet relevant. Er werden geen wijzigingen geobserveerd in de farmacokinetiek van de actieve monohydroxymetaboliet 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 monotherapie met felbamaat.

Interacties tussen felbamaat en niet anti-epileptische middelen:

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

Effect van felbamaat op cytochroom P-450:

Het is aangetoond dat felbamaat een substraat is voor CYP3A4 en CYP2E1, maar remming 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 is in verband gebracht met een toename van de gevallen met 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 traden op als onderdeel van een acute overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.4). Sommige gevallen van ernstige hepatitis, waaronder acuut leverfalen, 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 2. 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), inclusief 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 Overgevoeligheidsreacties (waaronder Stevens-Johnson-syndroom, 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 bijwerkingenpatroon. Bovendien werden bovensteluchtweginfecties vaak waargenomen bij kinderen; een verband 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. www.fagg.be. Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.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 4000 tot 12.000 mg/dag kregen lichte tot matige bijwerkingen. Deze omvatten duizeligheid, obstipatie, purpura, hoofdpijn, misselijkheid, braken, gewichtsverlies, koorts, otitis media, slaperigheid en lichte 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 exacte werkingsmechanisme is niet bekend.

Werkingsmechanisme

Receptorbindingsonderzoeken *in vitro* wijzen erop dat felbamaat geen of zwakke remmende effecten op de GABA-receptorbinding en op de benzodiazepine-receptorbinding heeft. Bovendien heeft felbamaat geen excitotoxische effecten en vertoont het geen antagonisme met de neurotoxische effecten van NMDA, kaïnaat 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 spectrum aanvalsmodellen. Felbamaat is werkzaam in zowel testen met aanvallen na maximale elektroshock bij muizen als in testen met aanvallen geïnduceerd door subcutaan toegediend pentyleentetrazol. Felbamaat is ook werkzaam tegen aanvallen geïnduceerd door zowel 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 effectief in 5 gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie en in een onderzoek met het syndroom van Lennox-Gastaut. Dit laatste onderzoek omvatte patiënten met atone aanvallen, atypische absence-aanvallen en gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De resultaten van dit onderzoek, waarbij doses tot

45 mg/kg/dag of 3600 mg/dag werden toegediend, wezen op een verband tussen de plasmaconcentratie en de preventie van aanvallen.

Felbamaat werd toegediend in een enkele dosis tot 1200 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 mg en 1200 mg tweemaal per dag gedurende respectievelijk 28 dagen en 6 weken. Deze onderzoeken toonden geen klinisch significante bijwerkingen 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 ^{14}C -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 blijkt daarom goed te worden 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 onveranderd 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}) 2 tot 6 uur na toediening. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van felbamaat bedroeg 15 tot 23 uur.

Na eenmalige of herhaalde orale toediening aan gezonde mannelijke proefpersonen en patiënten met epilepsie vertoonde felbamaat een lineaire farmacokinetiek bij doses tot 3600 mg/dag, met dosislineaire toenames van AUC en C_{\max} .

Eiwitbinding: Felbamaat werd voor 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 werden goed verdragen.

Distributie

Felbamaat of zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Testen op microbiële en zoogdiercellen toonden geen mutagene activiteit. 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 ptose, 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 ongevoelbaar. 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

Sorbitol (E 420)
Glycerol (E 422)
Dispergeerbare cellulose (microkristallijne cellulose en natriumcarboxymethylcellulose)
Simeticonemulsie
Natriumsaccharinaat
Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Polysorbaat 80
Propylparahydroxybenzoaat (E 216)
Natriumbenzoaat (E 211)
Prosweet "G" #859*
Gezuiverd water

*Samenstelling van Prosweet G#859: glycerol (E 422), vanille, ethylmaltol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar, 1 maand na de eerste opening van de fles

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- 50 ml in fles (glas)
- 100 ml in fles (glas)
- 230 ml in fles (glas)

- 250 ml in fles (glas)
- 450 ml in fles (glas)
- 2300 ml in fles (glas) (klinische verpakking =10*230 ml)
- 50 ml in fles (HDPE)
- 100 ml in fles (HDPE)
- 230 ml in fles (HDPE)
- 250 ml in fles (HDPE)
- 450 ml in fles (HDPE)
- 2300 ml in fles (HDPE) (klinische verpakking =10*230 ml)

Een 5,0 ml doseerspuit voor orale toediening met CE-markering wordt in de verpakking meegeleverd (zie rubriek 6.6).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Goed schudden voor het gebruik.

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
Wetstraat 34/Rue de la Loi 34
B-1040 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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

fles (HDPE): BE 171832
fles (glas): BE 375112

Afleveringswijze: Geneesmiddel op medisch voorschrift.

9. 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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025