

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet van 150 mg bevat 1,23 mg lactosemonohydraat.  
Elke tablet van 300 mg bevat 2,46 mg lactosemonohydraat.  
Elke tablet van 600 mg bevat 4,92 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Vaalgele, langwerpige, normale convexe filmomhulde tablet met “OX|150” aan één zijde gedrukt en “G|G” aan de andere zijde. De tablet heeft een breukstreep om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Vaalgele, langwerpige, normale convexe filmomhulde tablet met “OX|300” aan één zijde gedrukt en “G|G” aan de andere zijde. De tablet heeft een breukstreep om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Vaalgele, langwerpige, normale convexe filmomhulde tablet met “OX|600” aan één zijde gedrukt en “G|G” aan de andere zijde. De tablet heeft een breukstreep om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Oxcarbazepine Viatris is geïndiceerd voor gebruik in monotherapie of als add-ontherapie bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

In mono- of add-ontherapie wordt een behandeling met oxcarbazepine gestart met een klinisch doeltreffende dosering die in twee giften wordt toegediend. De dosering kan worden verhoogd naargelang de klinische respons van de patiënt. Als andere anti-epileptica worden vervangen door oxcarbazepine, dient de dosering van de andere anti-epileptica geleidelijk te worden verlaagd bij het begin van de behandeling met oxcarbazepine. Als oxcarbazepine wordt gegeven als add-ontherapie, zal de totale inname van anti-epileptica stijgen. Daarom moet de dosering van het andere anti-epilepticum of de andere anti-epileptica misschien worden verlaagd en/of moet de dosering van oxcarbazepine misschien trager worden verhoogd (zie rubriek 4.5).

### **Monitoring van het therapeutisch effect van het geneesmiddel**

Het therapeutisch effect van oxcarbazepine wordt primair uitgeoefend door de actieve metaboliet 10-monohydroxyderivaat (MHD) van oxcarbazepine (zie rubriek 5).

Monitoring van de plasmaconcentratie van oxcarbazepine of MHD is doorgaans niet vereist. Deze monitoring kan echter nuttig zijn als een gewijzigde klaring van MHD kan worden verwacht (zie rubriek 4.4). In dergelijke situaties kan de dosis van oxcarbazepine worden aangepast (op basis van meting van de plasmaconcentraties 2-4 uur na toediening) om piekplasmaconcentraties van MHD < 35 mg/l te behouden.

### *Volwassenen*

#### Monotherapie

##### **Aanbevolen startdosis**

Oxcarbazepine Viatris dient te worden gestart in een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) in 2 giften.

##### **Onderhoudsdosis**

Indien klinisch geïndiceerd, kan de dosering vanaf de initiële dosis ongeveer om de week worden verhoogd met maximum 600 mg/dag tot de gewenste klinische respons wordt verkregen. Therapeutische effecten worden waargenomen met een dosering van 600 mg/dag tot 2400 mg/dag.

Gecontroleerde studies met oxcarbazepine in monotherapie bij patiënten die nog geen anti-epileptica kregen, hebben aangetoond dat 1200 mg/dag een doeltreffende dosering is. Een dosering van 2400 mg/dag is echter doeltreffend gebleken bij therapieresistentere patiënten die overschakelen van andere anti-epileptica op oxcarbazepine in monotherapie.

##### **Aanbevolen maximumdosis**

In een gecontroleerd ziekenhuiskader heeft men de dosering verhoogd tot 2400 mg/dag in 48 uur tijd.

Add-ontherapie

#### **Aanbevolen startdosis**

Oxcarbazepine Viatrix dient te worden gestart in een dosering van 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag) in 2 giften.

#### **Onderhoudsdosis**

Indien klinisch geïndiceerd, kan de dosering vanaf de initiële dosis ongeveer om de week worden verhoogd met maximum 600 mg/dag tot de gewenste klinische respons wordt verkregen. Therapeutische responsen worden waargenomen met een dosering van 600 mg/dag tot 2400 mg/dag.

#### **Aanbevolen maximumdosis**

Een gecontroleerde studie met oxcarbazepine als add-ontherapie heeft aangetoond dat dagelijkse doseringen van 600 mg/dag tot 2400 mg/dag doeltreffend zijn, hoewel de meeste patiënten de dosering van 2400 mg/dag niet konden verdragen zonder vermindering van de andere anti-epileptica, hoofdzakelijk wegens bijwerkingen op het CZS. Dagelijkse doses hoger dan 2400 mg/dag werden niet systematisch onderzocht in klinische studies.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Speciale aanbevelingen voor de dosering bij oudere patiënten zijn niet noodzakelijk omdat de therapeutische doses individueel worden aangepast. Aanpassingen van de dosering worden aanbevolen bij oudere patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min.) (zie onderstaande informatie over dosering bij nierinsufficiëntie). Nauwlettend monitoren van de natriumconcentratie wordt aanbevolen bij patiënten met een risico van hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Oxcarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij toediening van oxcarbazepine aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) dient de behandeling met oxcarbazepine te worden gestart met de helft van de gebruikelijke startdosering (300 mg/dag), en de dosering mag niet eerder dan om de week worden verhoogd om de gewenste klinische respons te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

Bij het verhogen van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie is een nauwgezetere observatie vereist.

#### *Pediatrische patiënten*

#### **Aanbevolen startdosis**

In mono- en als add-ontherapie dient oxcarbazepine te worden gestart in een dosering van 8-10 mg/kg/dag in 2 giften.

### **Onderhoudsdosis**

In studies met oxcarbazepine in een add-ontherapie werd aangetoond dat een onderhoudsdosis van 30-46 mg/kg/dag, bereikt over twee weken, doeltreffend is bij kinderen en goed wordt verdragen. Therapeutische effecten werden waargenomen met een mediane onderhoudsdosering van ongeveer 30 mg/kg/dag.

### **Aanbevolen maximumdosis**

Indien klinisch geïndiceerd, kan de dosering vanaf de initiële dosis ongeveer om de week worden verhoogd met hoogstens 10 mg/kg/dag tot een maximumdosis van 46 mg/kg/dag om de gewenste klinische respons te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

Oxcarbazepine Viatris wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen van 6 jaar en ouder. De veiligheid en de doeltreffendheid werden geëvalueerd in gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 230 kinderen jonger dan 6 jaar (tot 1 maand oud). Oxcarbazepine Viatris wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar aangezien de veiligheid en de doeltreffendheid ervan niet voldoende werden aangetoond.

Al de bovenvermelde doseringen (volwassenen, ouderen en kinderen) zijn gebaseerd op de doseringen die werden onderzocht in klinische studies in alle leeftijdsgroepen. Eventueel kan echter een lagere startdosering worden overwogen.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Oxcarbazepine Viatris mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten hebben een breukstreep en kunnen in twee helften worden gebroken zodat de patiënt ze gemakkelijker kan inslikken. De tablet kan echter niet in gelijke doses worden verdeeld. Voor kinderen die tabletten niet kunnen inslikken of bij wie de vereiste dosis niet als tabletten kan worden toegediend, bestaan er andere farmaceutische vormen die oxcarbazepine bevatten.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheid

Er zijn (onmiddellijke) klasse I-overgevoeligheidsreacties zoals rash, jeuk, urticaria, angio-oedeem en gevallen van anafylaxie gerapporteerd tijdens de postmarketingperiode. Er zijn gevallen gerapporteerd van anafylaxie en angio-oedeem van de larynx, de glottis, de lippen en de oogleden bij patiënten na inname van de eerste of latere doses van oxcarbazepine. Als een patiënt dergelijke reacties ontwikkelt na behandeling met Oxcarbazepine Viatris, moet het geneesmiddel worden stopgezet en moet een andere behandeling worden gestart.

Patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben ontwikkeld op carbamazepine, moeten weten dat ongeveer 25-30% van die patiënten een overgevoeligheidsreactie (bv. ernstige huidreactie) kan vertonen op oxcarbazepine (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van overgevoeligheidsreacties in meerdere organen, kunnen ook optreden bij patiënten zonder voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbamazepine. Dergelijke reacties kunnen de huid, de lever, het bloed- en lymfestelsel of andere organen treffen, hetzij apart hetzij samen in een context van een systemische reactie (zie rubriek 4.8). In het algemeen, als er tekenen en symptomen optreden die suggestief zijn voor een overgevoeligheidsreactie, dient oxcarbazepine meteen te worden stopgezet.

#### Dermatologische effecten

Zeer zelden werden bij gebruik van oxcarbazepine gevallen gerapporteerd van ernstige huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) en erythema multiforme. Patiënten met een ernstige dermatologische reactie moeten eventueel in het ziekenhuis worden opgenomen, aangezien die reactie levensbedreigend kan zijn en in zeer zeldzame gevallen fataal kan aflopen. Dergelijke gevallen werden voor oxcarbazepine beschreven bij kinderen en volwassenen. De mediane tijd tot optreden van de huidreactie was 19 dagen. Er zijn meerdere geïsoleerde gevallen gerapporteerd van recidief van ernstige huidreacties bij een nieuwe toediening van oxcarbazepine. Patiënten die een huidreactie ontwikkelen onder Oxcarbazepine Viatrix, moeten meteen worden onderzocht en oxcarbazepine dient meteen te worden stopgezet tenzij de huiduitslag duidelijk niet aan het geneesmiddel te wijten is. Als de behandeling wordt stopgezet, dient oxcarbazepine te worden vervangen door andere anti-epileptica om ontwenningaanvallen te voorkomen. Oxcarbazepine mag niet worden herstart bij patiënten die de behandeling hebben stopgezet wegens een overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.3).

#### HLA-B\*1502 -allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B\*1502 bij individuen van Han-Chinese en Thaise origine correleert sterk met het risico op ontwikkeling van de ernstige huidreacties bekend als het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) bij behandeling met carbamazepine. De chemische structuur van oxcarbazepine lijkt op die van carbamazepine en het zou kunnen dat patiënten die positief zijn voor HLA-B\*1502, ook een risico op SJS/TEN lopen na behandeling met oxcarbazepine. Er zijn gegevens die erop wijzen dat een dergelijke associatie bestaat voor oxcarbazepine. De prevalentie van HLA-B\*1502-dragerschap is ongeveer 10% in Han-Chinese en Thaise populaties. Waar mogelijk, moeten die individuen worden gescreend op dat allel voor een behandeling met carbamazepine of een chemisch verwante werkzame stof wordt gestart. Als patiënten van die origine positief blijken te zijn op het HLA-B\*1502-allel, kan het gebruik van oxcarbazepine worden overwogen als verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

Gezien de prevalentie van dat allel in andere Aziatische populaties (bijv. meer dan 15% op de Filipijnen en Maleisië) kan een genetisch onderzoek van risicopopulaties op aanwezigheid van HLA-B\*1502 worden overwogen.

De prevalentie van het HLA-B\*1502-allel is verwaarloosbaar bij bijv. patiënten van Europese, Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse afkomst en bij Japanners en Koreanen (< 1%).

Allelfrequenties hebben betrekking op het percentage chromosomen die een bepaald allel dragen in een populatie. Aangezien een persoon twee kopieën draagt van elk chromosoom, maar zelfs één exemplaar van het HLA-B\* 1502-allel voldoende kan zijn om het risico op SJS te doen stijgen, is het percentage patiënten dat een risico loopt bijna tweemaal zo hoog als de allelfrequentie.

#### HLA-A\*3101-allel – populaties van Europese en Japanse afkomst

Er zijn gegevens die erop wijzen dat HLA-A\*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op cutane bijwerkingen op carbamazepine waaronder SJS, TEN, medicamenteuze uitslag met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige, acute, veralgemeende exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze uitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A\*3101-allel varieert sterk naargelang van het ras. De prevalentie van het HLA-A\*3101-allel bedraagt 2 tot 5% in Europese volkeren en ongeveer 10% in de Japanse bevolking.

De aanwezigheid van HLA-A\*3101-allel kan het risico op huidreacties op carbamazepine (meestal minder ernstige) verhogen van 5,0% in de algemene bevolking tot 26,0% bij patiënten van Europese afkomst; bij patiënten die dat allel niet hebben, kan het risico dalen van 5,0% tot 3,8%.

#### HLA-A\*3101-allel - mensen van andere afkomst

De frequentie van dit allel bedraagt naar schatting minder dan 5% bij de meerderheid van de Australische, Aziatische, Afrikaanse en Noord-Amerikaanse populaties met enkele uitzonderingen van 5 tot 12%. Een frequentie hoger dan 15% wordt geschat voor sommige etnische groepen in Zuid-Amerika (Argentinië en Brazilië), Noord-Amerika (Navajo en Sioux in de VS, en Seri in Mexico Sonora) en Zuid-India (Tamil Nadu) en tussen 10% en 15% bij andere autochtone etnische groepen in diezelfde gebieden.

Allelfrequenties hebben betrekking op het percentage chromosomen die een bepaald allel dragen in een populatie. Aangezien een persoon twee kopieën draagt van elk chromosoom, maar zelfs één exemplaar van het HLA-A\* 3101-allel voldoende kan zijn om het risico op SJS te doen stijgen, is het percentage patiënten dat een risico loopt bijna tweemaal zo hoog als de allelfrequentie.

Er zijn onvoldoende gegevens om screening op HLA-A\*3101 aan te raden voor een behandeling met carbamazepine of een chemisch verwante verbinding wordt gestart.

Als patiënten van Europese of Japanse herkomst positief zijn op het HLA-A\*3101-allel, mag het gebruik van carbamazepine of een chemisch verwante verbinding worden overwogen als verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

#### Beperking van genetische screening

Resultaten van genetische screening mogen nooit een vervanging zijn voor een passende klinische vigilantie en behandeling van de patiënt. Veel Aziatische patiënten die positief zijn voor HLA-B\* 1502 en behandeld worden met oxcarbazepine, zullen geen SJS/TEN ontwikkelen, en patiënten die negatief zijn voor HLA-B\* 1502 van welke etnische herkomst dan ook kunnen desondanks SJS/TEN ontwikkelen. Datzelfde geldt voor HLA-A\*3101 met betrekking tot het risico op SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculopapuleuze rash. De ontwikkeling van deze ernstige bijwerkingen op de huid en de daarmee samenhangende

morbiditeit als gevolg van andere mogelijke factoren zoals de dosis anti-epileptica, compliantie, concomiterende medicatie, comorbiditeiten en de mate van dermatologische monitoring zijn niet onderzocht.

#### Informatie voor gezondheidswerkers

Bij het testen op de aanwezigheid van het HLA-B\*1502-allel wordt "HLA-B\*1502-genotypering" met hoge resolutie aanbevolen. De test is positief als een of beide HLA-B\*1502-allelen wordt opgespoord, en negatief als er geen HLA-B\*1502-allelen worden opgespoord. Ook wanneer getest wordt op de aanwezigheid van het HLA-A\*3101-allel wordt "HLA-A\*3101-genotypering" met hoge resolutie aanbevolen. De test is positief als een of twee HLA-A\*3101-allelen worden opgespoord, en negatief als er geen HLA-A\*3101-allelen worden opgespoord.

#### Risico op verergering van epileptische aanvallen

Het risico op verergering van epileptische aanvallen werd gemeld met oxcarbazepine. Het risico op verergering van epileptische aanvallen wordt voornamelijk bij kinderen gezien, maar kan ook bij volwassenen optreden. Indien er een verergering van epileptische aanvallen optreedt, dient het gebruik van oxcarbazepine te worden stopgezet.

#### Hyponatriëmie

Bij tot 2,7% van de patiënten die met oxcarbazepine werden behandeld, werd een serumnatriumgehalte van minder dan 125 mmol/l waargenomen; meestal asymptomatisch en noopte niet tot een aanpassing van de behandeling. De ervaring in klinische studies heeft geleerd dat het serumnatriumgehalte weer normaal wordt na verlaging van de dosering, na stopzetting van oxcarbazepine of bij conservatieve behandeling (bv. vochtrestrictie). Bij patiënten met een vooraf bestaande nieraandoening die gepaard gaat met een laag natriumgehalte (bijv. een inadequate secretie van ADH (SIAD)-achtig syndroom), of bij patiënten die nog andere geneesmiddelen krijgen die het natriumgehalte kunnen verlagen (bv. diuretica, desmopressine), of NSAID's (bv. indometacine), dient het serumnatriumgehalte te worden gemeten voor het begin van de behandeling.

Daarna dient het serumnatriumgehalte te worden gemeten ongeveer twee weken na het begin van de behandeling en daarna maandelijks de eerste drie maanden van de behandeling of naargelang de klinische noodzaak. Die risicofactoren gelden vooral voor oudere patiënten. Bij patiënten die al een behandeling met oxcarbazepine krijgen op het ogenblik dat een geneesmiddel wordt gestart dat het serumnatrium kan verlagen, worden dezelfde controles van het serumnatrium aanbevolen. In het algemeen, als er tijdens behandeling met oxcarbazepine klinische symptomen optreden die suggestief zijn voor hyponatriëmie, (zie rubriek 4.8), moet het serumnatriumgehalte worden gemeten. Bij andere patiënten kan het serumnatriumgehalte worden gemeten in het kader van een routinematig laboratoriumonderzoek.

Alle patiënten met hartinsufficiëntie en secundair hartfalen moeten regelmatig worden gewogen om vochtretentie op te sporen. In geval van vochtretentie of verergering van de cardiale toestand, moet het serumnatriumgehalte worden gecontroleerd. Waterrestrictie is een belangrijke maatregel bij hyponatriëmie. Oxcarbazepine veroorzaakt zeer zelden hartgeleidingsstoornissen. Patiënten met een vooraf bestaande geleidingsstoornis (bv. atrioventriculair blok, arrhythmieën), moeten dan ook zorgvuldig worden gevolgd.

#### Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie is een medicamenteuze bijwerking (met frequentie "soms", zie rubriek 4.8) van oxcarbazepine. Gezien het belang van schildklierhormonen voor de ontwikkeling van kinderen na de geboorte, wordt monitoring van de schildklierfunctie aanbevolen bij pediatrische patiënten tijdens hun behandeling met Oxcarbazepine Viatrix.

#### Leverfunctie

Er werden zeer zeldzame gevallen van hepatitis gerapporteerd. De meeste kenden een gunstige afloop. Bij vermoeden van een leverprobleem moet de leverfunctie worden gecontroleerd en dient te worden overwogen oxcarbazepine stop te zetten. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden tijdens de behandeling met oxcarbazepine bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min.), vooral met betrekking tot de startdosis en het stapsgewijs verhogen van de dosis. Monitoren van de plasmaconcentratie van MHD kan worden overwogen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Hematologische effecten

Tijdens de postmarketingbewaking zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie bij patiënten die werden behandeld met oxcarbazepine (zie rubriek 4.8).

Stopzetting van het geneesmiddel moet worden overwogen als er tekenen optreden van significante beenmergdepressie.

#### Zelfmoordgedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die met anti-epileptica werden behandeld in verscheidene indicaties. In een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met anti-epileptica werd ook een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dat risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een hoger risico met oxcarbazepine niet uit.

Daarom moeten de patiënten worden gecontroleerd op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en moet een geschikte behandeling worden overwogen. Patiënten (en de hulpverleners van patiënten) moeten de raad krijgen om naar een arts te gaan als er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden.

#### Hormonale anticonceptiva

Vrouwelijke patiënten van vruchtbare leeftijd moeten weten dat oxcarbazepine de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen (zie rubriek 4.5). Bij gebruik van Oxcarbazepine Viatrix wordt dan ook aanbevolen nog een ander, niet-hormonaal voorbehoedmiddel te gebruiken.

#### Alcohol

Voorzichtigheid is geboden bij inname van alcohol tegelijk met oxcarbazepine, aangezien een additief sederend effect mogelijk is.

#### Stopzetting

Zoals alle anti-epileptica dient Oxcarbazepine Viatris geleidelijk te worden stopgezet om het risico van toename van de epilepsiefrequentie te verkleinen.

#### Monitoring van de plasmaconcentraties

Hoewel de correlaties tussen dosering en plasmaconcentraties van oxcarbazepine, en tussen plasmaconcentraties en klinische doeltreffendheid of verdraagbaarheid nogal zwak zijn, kan monitoring van de plasmaconcentraties in de volgende situaties nuttig zijn om non-compliance uit te sluiten of in situaties waarin een wijziging van de klaring van MHD kan worden verwacht, zoals:

- veranderingen van de nierfunctie (zie nierinsufficiëntie in rubriek 4.2).
- zwangerschap (zie rubrieken 4.6 en 5).
- concomiterend gebruik van lever-inducerende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### **Enzyminductie**

Oxcarbazepine Viatris en zijn farmacologisch actieve metaboliet (het monohydroxyderivaat MHD) zijn *in vitro* en *in vivo* zwakke inductoren van de cytochroom P450-enzymen CYP3A4 en CYP3A5, die zeer veel geneesmiddelen metaboliseren, zoals immunosuppressiva (bv. ciclosporine, tacrolimus), orale anticonceptiva (zie verder) en sommige andere anti-epileptica (bv. carbamazepine). Daardoor dalen de plasmaconcentraties van die geneesmiddelen (zie onderstaande tabel die de resultaten met andere anti-epileptica samenvat).

*In vitro* zijn oxcarbazepine en MHD zwakke inductoren van UDP-glucuronyltransferasen (effecten op specifieke enzymen in die familie zijn niet bekend). *In vivo* kunnen oxcarbazepine en MHD dus een licht inducerend effect hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die vooral worden geëlimineerd door conjugatie via de UDP-glucuronyltransferasen. Bij het begin van een behandeling met oxcarbazepine of bij een dosisverandering kan het 2 tot 3 weken duren om het nieuwe inductieniveau te bereiken.

Bij stopzetting van een behandeling met oxcarbazepine kan het noodzakelijk zijn de dosering van de andere geneesmiddelen te verlagen. Die beslissing dient te worden genomen op grond van klinische monitoring en/of monitoring van de plasmaconcentratie. De inductie zal waarschijnlijk geleidelijk dalen over een periode van 2 tot 3 weken na stopzetting.

*Hormonale anticonceptiva*: oxcarbazepine had een invloed op de twee componenten van een oraal anticonceptivum, ethinyloestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG). De gemiddelde AUC-waarden van EE en LNG daalden met respectievelijk 48-52% en 32-52%. Bij gelijktijdig gebruik van oxcarbazepine kunnen hormonale anticonceptiva dus hun doeltreffendheid verliezen (zie rubriek 4.4). Daarom dient een ander betrouwbaar voorbehoedmiddel te worden gebruikt.

#### **Enzymremming**

Oxcarbazepine en MHD remmen het CYP2C19. Er kunnen dan ook interacties plaatsvinden bij gelijktijdige toediening van hoge doses oxcarbazepine en geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP2C19 (bv. fenytoïne). De plasmaconcentraties van fenytoïne stegen met maximaal 40% bij toediening van oxcarbazepine in een dosering van meer dan 1.200 mg/dag (zie onderstaande tabel die de resultaten met andere anti-epileptica samenvat). Bij concomitante behandeling kan het nodig zijn de dosering van fenytoïne te verlagen (zie rubriek 4.2).

### Anti-epileptica en enzyminducerende geneesmiddelen

Klinische studies hebben de mogelijke interacties onderzocht tussen oxcarbazepine en andere anti-epileptica. Het effect van die interacties op de gemiddelde AUC en  $C_{min}$  wordt samengevat in de volgende tabel.

Samenvatting van de interacties tussen oxcarbazepine en andere anti-epileptica.

Anti-epilepticum	Invloed van oxcarbazepine op het andere anti-epilepticum	Invloed van het andere anti-epilepticum op MHD
Gelijktijdig toegediend	Concentratie	Concentratie
Carbamazepine	0 - 22 % daling (30% toename van carbamazepine-epoxide)	40% daling
Clobazam	Niet onderzocht	Geen invloed
Felbamaat	Niet onderzocht	Geen invloed
Lamotrigine	Geen invloed	Geen invloed
Fenobarbital	14 - 15% stijging	30 - 31% daling
Fenytoïne	0 - 40% stijging	29 - 35% daling
Valproïnezuur	Geen invloed	0 - 18% daling

Sterke inductoren van cytochroom P450-enzymen en/of UGT (rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) verlagen de plasma-/serumconcentraties van MHD (29-49%) bij volwassenen; bij kinderen van 4 tot 12 jaar steeg de klaring van MHD met ongeveer 35% bij combinatie met een van de drie enzyminducerende anti-epileptica in vergelijking met een monotherapie. Concomitante therapie met oxcarbazepine en lamotrigine verhoogt het risico van bijwerkingen (nausea, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn). Bij toediening van een of meer andere anti-epileptica samen met oxcarbazepine moet worden overwogen de dosis zorgvuldig aan te passen en/of de plasmaconcentratie te monitoren op individuele basis, vooral bij pediatrische patiënten die tevens lamotrigine krijgen.

Er werd geen auto-inductie gezien met oxcarbazepine.

### Interacties met andere geneesmiddelen

Cimetidine, erythromycine, viloxazine, warfarine en dextropropoxyfen hadden geen effect op de farmacokinetiek van MHD.

Theoretisch is een interactie tussen oxcarbazepine en MAO-remmers mogelijk gezien de structurele relatie tussen oxcarbazepine en tricyclische antidepressiva.

In klinische studies waaraan patiënten hebben deelgenomen die tricyclische antidepressiva kregen, werden geen klinisch relevante interacties waargenomen.

De combinatie van lithium en oxcarbazepine kan de neurotoxiciteit verhogen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en anticonceptie maatregelen

Oxcarbazepine kan leiden tot falen van het therapeutische effect van orale anticonceptiva die ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG) bevatten (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden aangeraden zeer effectieve anticonceptie te gebruiken (bij voorkeur niet-hormonaal; bv. intra-uteriene implantaten) tijdens de behandeling met oxcarbazepine.

##### Zwangerschap

##### **Risico voortvloeiend uit epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:**

In de behandelde populatie werd een toename van het aantal misvormingen waargenomen met een polytherapie, vooral met een polytherapie met valproaat.

Bovendien mag een doeltreffende anti-epileptische behandeling niet worden onderbroken aangezien een verergering van de ziekte schadelijk is voor de moeder en de foetus.

##### **Risico voortvloeiend uit oxcarbazepine:**

Er is een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (300-1.000 zwangerschapsuitkomsten). De gegevens over aan oxcarbazepine gerelateerde congenitale misvormingen zijn echter beperkt. Er is geen stijging van het totale percentage misvormingen met oxcarbazepine ten opzichte van het percentage dat in de algemene populatie wordt waargenomen (2-3%). Met deze hoeveelheid gegevens kan een matig teratogeen risico echter niet volledig worden uitgesloten. De onderzoeksresultaten met betrekking tot het risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan oxcarbazepine zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten.

Die gegevens in overweging nemende:

- als een vrouw die oxcarbazepine krijgt, zwanger wordt of wil worden, moet het gebruik van dat product zorgvuldig opnieuw worden geëvalueerd. Men dient de laagste doeltreffende dosis te geven en waar mogelijk, moet de voorkeur worden gegeven aan een monotherapie, zeker tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap.
- Tijdens de zwangerschap mag een doeltreffende anti-epileptische behandeling met oxcarbazepine niet worden onderbroken aangezien een verergering van de ziekte schadelijk is voor de moeder en de foetus.

Gegevens uit een observationeel, populatiegebaseerd registeronderzoek uit de Noordse landen wijzen op een verhoogd risico dat baby's bij de geboorte klein voor de zwangerschapsduur zijn (small for gestational age [SGA], gedefinieerd als een geboortegewicht onder het 10e percentiel voor het geslacht en de zwangerschapsduur) na prenatale blootstelling aan oxcarbazepine. Het risico op SGA bij kinderen van vrouwen met epilepsie die oxcarbazepine

kregen, bedroeg 15,2%, tegenover 10,9% bij kinderen van vrouwen met epilepsie die geen anti-epileptica kregen.

### **Monitoring en preventie:**

Sommige anti-epileptica kunnen foliumzuurdeficiëntie veroorzaken en die laatste kan bijdragen tot foetale afwijkingen. Foliumzuursupplementen worden aanbevolen voor en tijdens de zwangerschap. Aangezien de doeltreffendheid van dergelijke supplementen niet bewezen is, dient een specifieke prenatale diagnose te worden overwogen, ook bij vrouwen die supplementen van foliumzuur krijgen.

Gegevens van een beperkt aantal vrouwen wijzen erop dat de plasmaconcentraties van de actieve metabooliet van oxcarbazepine, het 10-monohydroxyderivaat (MHD), tijdens de zwangerschap geleidelijk kunnen dalen. Het wordt aanbevolen de klinische respons zorgvuldig te volgen bij vrouwen die een behandeling met oxcarbazepine krijgen tijdens de zwangerschap, om ervoor te zorgen dat de epilepsie voldoende onder controle blijft. Bepaling van veranderingen van de plasmaconcentraties van MHD moet worden overwogen. Als de dosering tijdens de zwangerschap werd verhoogd, kan ook worden overwogen om de plasmaconcentraties van MHD tijdens het postpartum te volgen.

### **Bij de pasgeborene:**

Er zijn gevallen bekend van bloedingsstoornissen bij pasgeborenen met anti-epileptica die de lever induceren. Veiligheidshalve dient daarom preventief vitamine K<sub>1</sub> te worden voorgeschreven de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

### Borstvoeding

Oxcarbazepine en zijn actieve metabooliet (MHD) worden uitgescheiden in de moedermelk. Uit beperkte gegevens blijkt dat de MHD-plasmaconcentraties van zuigelingen die borstvoeding krijgen 0,2-0,8 µg/ml bedragen, wat overeenkomt met maximaal 5% van de MHD-plasmaconcentratie van de moeder. Hoewel de blootstelling gering lijkt te zijn, kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Daarom moet bij de beslissing om borstvoeding te geven tijdens het gebruik van [naam van het product] rekening worden gehouden met zowel het voordeel van borstvoeding als het potentiële risico van bijwerkingen bij de zuigeling. Indien borstvoeding wordt gegeven, moet de zuigeling worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals slaperigheid en geringe gewichtstoename.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten had oxcarbazepine geen effecten op de vruchtbaarheid.

Effecten op de vruchtbaarheidsparameters bij vrouwtjesratten werden waargenomen voor MHD bij doses die vergelijkbaar zijn met die bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Oxcarbazepine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, wazig zicht, visusstoornissen, hyponatriëmie en een verlaagd bewustzijnsniveau werden gemeld met oxcarbazepine (voor de volledige lijst met bijwerkingen zie rubriek 4.8), vooral bij de start van de behandeling of in verband met aanpassingen van de dosis (vaker tijdens de

dosisverhogingsfase). Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn wanneer zij een voertuig besturen of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, diplopie, nausea, braken en vermoeidheid. Die treden op bij meer dan 10% van de patiënten.

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de bijwerkingen die in klinische studies werden toegeschreven aan oxcarbazepine. Ook werd rekening gehouden met klinisch betekenisvolle rapporten van bijwerkingen die zich hebben voorgedaan in patiëntenprogramma's en de postmarketings surveillance.

Bijwerkingen worden opgesomd volgens de MedRA systeem/orgaanklasse.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

*Ramingen van de frequentie\*:* - 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:  $< 1/10.000$ .

Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar hun frequentie. De bijwerking die het frequentst voorkomt, wordt het eerst genoemd. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

<p><b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b></p> <p>Soms:</p> <p>Zelden:</p> <p>Zeer zelden:</p>	<p>Leukopenie</p> <p>Beenmergdepressie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie.</p> <p>Trombocytopenie</p>
<p><b>Immuunsysteemaandoeningen</b></p> <p>Zelden:</p> <p>Zeer zelden:</p>	<p>Anafylactische reacties</p> <p>Overgevoeligheid<sup>#</sup></p>
<p><b>Endocriene aandoeningen</b></p> <p>Vaak:</p> <p>Soms:</p>	<p>Gewichtstoename</p> <p>Hypothyreoïdie</p>
<p><b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b></p> <p>Vaak:</p> <p>Zelden:</p>	<p>Hyponatriëmie</p> <p>Inadequate secretie van ADH (SIAD)-achtig syndroom met tekenen en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de</p>

	serum (bloed)-osmolaliteit, braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische tekenen en symptomen.
<b>Psychische stoornissen</b> Vaak:	Agitatie (bv. zenuwachtigheid), stemmingswisselingen, verwardheid, depressie, apathie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Zeer vaak:  Vaak:	Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid  Ataxie, tremor, nystagmus, aandachtsstoornissen, geheugenverlies, spraakstoornissen (waaronder dysartrie); frequenter tijdens stapsgewijze dosisverhoging van oxcarbazepine
<b>Oogaandoeningen</b> Zeer vaak:  Vaak:	Diplopie.  Wazig zicht, gezichtsstoornis.
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b> Vaak:	Vertigo.
<b>Hartaandoeningen</b> Zeer zelden:	Atrioventriculair blok, ritmestoornissen,.
<b>Bloedvataandoeningen:</b> Soms:	Hypertensie
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b> Zeer vaak:  Vaak:  Zeer zelden:	Braken, nausea  Diarree, buikpijn, constipatie.  Pancreatitis en/of stijging van de lipasen en/of de amylasen
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Zeer zelden:	Hepatitis.

<p><b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b></p> <p>Vaak:</p> <p>Soms:</p> <p>Zelden:</p> <p>Zeer zelden:</p>	<p>Rash, haaruitval, acne.</p> <p>Urticaria.</p> <p>Medicamenteuze huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)**</p> <p>Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, erythema multiforme (zie rubriek 4.4).</p>
<p><b>Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen</b></p> <p>Zelden:</p> <p>Zeer zelden:</p>	<p>Er zijn meldingen geweest van verminderde botdichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig behandeld werden met oxcarbazepine. Het mechanisme waarmee oxcarbazepine het botmetabolisme beïnvloedt, is nog niet bekend.</p> <p>Systemische lupus erythematosus.</p>
<p><b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b></p> <p>Zeer vaak:</p> <p>Vaak:</p>	<p>Vermoeidheid.</p> <p>Asthenie.</p>
<p><b>Onderzoeken</b></p> <p>Soms:</p> <p>Zelden:</p>	<p>Stijging van de leverenzymen, stijging van de alkalische fosfatasen in het bloed</p> <p>Daling van T4 (waarvan de klinische betekenis niet duidelijk is)</p>
<p><b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b></p> <p>Soms:</p>	<p>Vallen</p>

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#Overgevoeligheid (met inbegrip van multiorgaanovergevoeligheid) gekenmerkt door onder andere huiduitslag en koorts. Er kunnen nog andere organen of systemen worden aangetast zoals het bloed- en lymfestelsel (bijv. eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, lymfadenopathie, splenomegalie), de lever (bijv. hepatitis, abnormale leverfunctietests), de spieren en de gewrichten (bijv. gewrichtszwelling, spierpijn, gewrichtspijn), het zenuwstelsel (bijv. hepatische encefalopathie), de nieren (bijv. nierfalen, interstitiële nefritis, proteïnurie), de longen (bijv. longoedeem, astma, bronchospasme, interstitieel longlijden, dyspneu), angio-oedeem.

† Bij tot 2,7 % van de patiënten die behandeld werden met oxcarbazepine werd een serumnatriumspiegel waargenomen lager dan 125 mmol/l; de frequentie hiervan was ‘vaak’ (zie rubriek 4.4). In de meeste gevallen is de hyponatriëmie asymptomatisch en is een aanpassing van de behandeling niet vereist,

Zeer zelden gaat de hyponatriëmie gepaard met tekenen en symptomen zoals epileptische aanvallen, encefalopathie, verminderd bewustzijnsniveau, verwardheid (zie voor verdere bijwerkingen ook Zenuwstelselaandoeningen); er kunnen visusstoornissen (bv. wazig zicht), hypothyreoïdie, braken en misselijkheid optreden gedurende het gebruik van oxcarbazepine. Lage serumnatriumspiegels traden doorgaans op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met oxcarbazepine, hoewel er gevallen bekend zijn die pas een serumnatriumspiegel < 125 mmol/l hebben ontwikkeld meer dan 1 jaar na het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat in de volwassen populatie (zie rubriek 5.1).

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd. De ingenomen maximumdosis was ongeveer 48.000 mg.

#### Symptomen:

Stoornissen van de elektrolyten- en vochtbalans: hyponatriëmie

Oogaandoeningen: diplopie, miose, wazig zicht

Maag-darmstelselaandoeningen: nausea, braken, hyperkinesie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid

Onderzoeken: daling van de ademhalingsfrequentie, QTc-verlenging  
Zenuwstelselaandoeningen: sufheid en slaperigheid, duizeligheid, ataxie en nystagmus, tremor, coördinatiestoornissen (abnormale coördinatie), convulsie, hoofdpijn, coma, bewusteloosheid, dyskinesie  
Psychische stoornissen: agressie, agitatie, verwarde toestand  
Bloedvataandoeningen: hypotensie.  
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspneu

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Er dient een geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling te worden gegeven. Ook kan worden overwogen het geneesmiddel te verwijderen door een maagspoeling en/of het te inactiveren door toediening van actieve kool.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten. ATC-code: N03AF02.

### Werkingsmechanisme

Oxcarbazepine oefent zijn farmacologische werking vooral uit via de metaboliet (MHD) (zie rubriek 5.2). Het werkingsmechanisme van oxcarbazepine en MHD zou vooral stoelen op de blokkade van voltagegevoelige natriumkanalen. Dat resulteert in een stabilisatie van overprikkeldbare neuronale membranen, remming van herhaald afvuren van de neuronen en een verminderde geleiding van synaptische impulsen. Ook een verhoogde kaliumgeleiding en een effect op de calciumkanalen die worden geactiveerd door een hoog voltage, kunnen bijdragen tot de anti-epileptische werking. Er werden geen significante interacties met neurotransmitters of receptoren in de hersenen waargenomen.

### Farmacodynamische werking

Oxcarbazepine en zijn actieve metaboliet (MHD) zijn krachtige doeltreffende anti-epileptica bij dieren. Ze beschermen knaagdieren tegen veralgemeende tonisch-clonische en in mindere mate clonische aanvallen en verlagen de frequentie van chronische recidiverende partiële epilepsie bij resusapen met aluminiumimplantaten of doen de aanvallen volledig verdwijnen. Er werd geen tolerantie (d.w.z. verzwakking van de anti-epileptische activiteit) vastgesteld bij muizen en ratten met tonisch-clonische aanvallen die dagelijks gedurende respectievelijk 5 dagen of 4 weken werden behandeld met oxcarbazepine of MHD.

### Studies naar de farmacodynamica/werkzaamheid

Er is een prospectieve, open, multicentrische, niet-vergelijkende, observationele postmarketingstudie van 24 weken uitgevoerd in India. Van een studiepopulatie van 816 patiënten werden 256 pediatrische patiënten (1 maand tot 19 jaar) met gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsieaanvallen (secundair of primair) behandeld met oxcarbazepine in monotherapie. De startdosering van oxcarbazepine bedroeg voor alle patiënten > 6 jaar 8 tot 10 mg/kg/dag, verdeeld in 2 giften. Voor de 27 proefpersonen die tussen 1 maand en 6 jaar oud waren, varieerde de startdosering tussen 4,62 en 27,27 mg/kg/dag en de onderhoudsdosering tussen 4,29 en 30,00 mg/kg/dag. Het primaire evaluatiecriterium was de daling van de frequentie van epilepsieaanvallen tussen het begin van de studie en week 24. In

de leeftijdsgroep van 1 maand tot 6 jaar (n=27) daalde het aantal aanvallen van 1 [spreiding] [1-12] tot 0 [0-2], in de leeftijdsgroep van 7 jaar tot 12 jaar (n=77) daalde de frequentie van 1 [1-22] tot 0 [0-1] en in de leeftijdsgroep van 13 tot 19 jaar (n=152) daalde de frequentie van 1 [1-32] tot 0 [0-3].

### Pediatrische patiënten

Er werden geen specifieke problemen met de veiligheid waargenomen bij pediatrische patiënten. De studiegegevens die de baten-risicoverhouding ondersteunen bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet afdoend (zie rubriek 4.2).

Gebaseerd op de gegevens van de gerandomiseerde gecontroleerde studies, is het gebruik van oxcarbazepine niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar omdat de veiligheid en de werkzaamheid onvoldoende aangetoond zijn (zie rubriek 4.2).

Er werden twee gerandomiseerde, voor de beoordelaar geblindeerde werkzaamheidsstudies met dosiscontrole uitgevoerd (studie 2339 en studie 2340) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot <17 jaar (n=31 patiënten in de leeftijd van 6 tot <17 jaar; n=189 patiënten in de leeftijd van <6 jaar). Bovendien zijn er een aantal open studies uitgevoerd waarin kinderen opgenomen werden. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van oxcarbazepine bij jongere kinderen (<6 jaar) vergelijkbaar met dat bij oudere kinderen (≥6 jaar oud). In sommige studies bij jongere kinderen (<4 jaar) en oudere kinderen (≥4 jaar) werd echter een vijfvoudige toename waargenomen van het aandeel patiënten met convulsies (respectievelijk 7,9% vs. 1,0%) en status epilepticus (respectievelijk 5% vs. 1%).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van oxcarbazepine wordt oxcarbazepine volledig geabsorbeerd en sterk gemetaboliseerd tot zijn farmacologisch actieve metaboliet (MHD).

Na toediening van een enkele dosis van 600 mg oxcarbazepine aan gezonde mannelijke vrijwilligers in nuchtere toestand was de gemiddelde  $C_{\max}$  van MHD 34  $\mu\text{mol/l}$ ; de overeenstemmende mediane  $t_{\max}$  was 4,5 uur.

In een massabalansstudie bij de mens was slechts 2% van de totale radioactiviteit in het plasma toe te schrijven aan onveranderd oxcarbazepine; ongeveer 70% was toe te schrijven aan MHD en de rest aan minder belangrijke secundaire metabolieten die snel werden geëlimineerd.

Voedsel heeft geen effect op de mate en de snelheid van absorptie van oxcarbazepine. Daarom mag Oxcarbazepine Viatrix worden ingenomen met of zonder voedsel.

### Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume van MHD is 49 liter.

MHD bindt voor ongeveer 40% aan serumproteïnen, vooral albumine. Bij toediening van therapeutisch relevante doseringen hangt de binding niet af van de serumconcentratie. Oxcarbazepine en MHD binden niet aan zure alfa-1-glycoproteïne.

Oxcarbazepine en MHD gaan door de placenta. In een geval waren de plasmaconcentraties van MHD vergelijkbaar bij de baby en de moeder.

#### Biotransformatie

Oxcarbazepine wordt door enzymen in de cytosol van de lever snel gereduceerd tot MHD, de metaboliet die grotendeels verantwoordelijk is voor het farmacologische effect van oxcarbazepine. MHD wordt verder geconjugeerd met glucuronzuur. Een kleinere hoeveelheid (4% van de dosis) wordt geoxideerd tot de farmacologisch inactieve metaboliet (10, 11-dihydroxyderivaat, DHD).

#### Eliminatie

Oxcarbazepine wordt grotendeels in de vorm van metabolieten uit het lichaam geklaard. Die worden vooral uitgescheiden door de nieren. Meer dan 95% van de dosis verschijnt in de urine, waarvan minder dan 1% als onveranderd oxcarbazepine. Minder dan 4% van de toegediende dosis wordt in de stoelgang uitgescheiden. Ongeveer 80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als MHD-glucuroniden (49%) of als onveranderd MHD (27%). Het inactieve DHD is goed voor ongeveer 3% en oxcarbazepineconjugaten zijn goed voor 13% van de dosis.

Oxcarbazepine wordt snel uit het plasma geëlimineerd met een ogenschijnlijke halfwaardetijd van 1,3 tot 2,3 uur. De ogenschijnlijke plasmahalfwaardetijd van MHD daarentegen was  $9,3 \pm 1,8$  uur.

#### Lineariteit en evenredigheid aan de dosering

Bij patiënten worden de evenwichtsplasmaconcentraties van MHD bereikt na 2-3 dagen bij toediening van oxcarbazepine tweemaal daags. In evenwichtstoestand is de farmacokinetiek van MHD lineair en stijgen de plasmaconcentraties evenredig met de dosering binnen een bereik van 300 tot 2400 mg/dag.

#### Speciale populaties

##### **Patiënten met leverinsufficiëntie**

De farmacokinetiek en het metabolisme van oxcarbazepine en MHD werden geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers en patiënten met leverinsufficiëntie na eenmalige toediening van 900 mg per os. Een lichte tot matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van oxcarbazepine en MHD. Oxcarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

##### **Patiënten met nierinsufficiëntie**

Er is een lineaire correlatie tussen de creatinineklaring en de renale klaring van MHD. Bij toediening van een enkele dosis van 300 mg oxcarbazepine aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) neemt de eliminatiehalfwaardetijd van MHD toe met 60-90% (16 tot 19 uur) en verdubbelt de AUC in vergelijking met volwassenen met een normale nierfunctie (10 uur).

##### **Pediatrische populatie**

De farmacokinetiek van oxcarbazepine werd onderzocht in klinische studies bij pediatrie patiënten die oxcarbazepine kregen in een dosering van 10-60 mg/kg/dag. De klaring van

MHD gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht daalt met de leeftijd en het gewicht tot de klaring die wordt gemeten bij volwassenen. De gemiddelde klaring gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht bij kinderen van 4 tot 12 jaar is ongeveer 40% hoger dan bij volwassenen. De blootstelling aan MHD bij die kinderen zal dus ongeveer twee derde zijn van die bij volwassenen bij toediening van een zelfde dosis per kg lichaamsgewicht. Naarmate het gewicht stijgt, zal de MHD-klaring gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht bij patiënten van 13 jaar of ouder naar verwachting het niveau bij volwassenen bereiken.

### **Zwangerschap**

Gegevens van een beperkt aantal vrouwen wijzen erop dat de plasmaconcentraties van MHD tijdens de zwangerschap geleidelijk kunnen dalen (zie rubriek 4.6).

### **Ouderen**

Na toediening van een enkele (300 mg) en multiële doses (600 mg/dag) oxcarbazepine aan oudere vrijwilligers (60-82 jaar) waren de maximale plasmaconcentraties en de AUC van MHD 30% tot 60% hoger dan bij jongere vrijwilligers (18-32 jaar). Een vergelijking van de creatinineklaring bij jongere en oudere vrijwilligers wijst erop dat het verschil te wijten was aan de daling van de creatinineklaring met het verouderen. Er hoeven geen speciale aanbevelingen voor de dosering worden gegeven omdat de therapeutische dosering toch individueel dient te worden aangepast.

### **Geslacht**

Er werden geen geslachtsgebonden farmacokinetische verschillen waargenomen bij kinderen, volwassenen of bejaarden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit met oxcarbazepine en de farmacologisch actieve metabool, het monohydroxyderivaat (MHD).

Bij onderzoek van de toxiciteit bij herhaalde dosering werden tekenen van nefrotoxiciteit waargenomen bij ratten, maar niet bij honden of muizen.

#### Immunotoxiciteit

Immunostimulerende tests bij muizen hebben aangetoond dat MHD (en in mindere mate oxcarbazepine) late overgevoeligheid kunnen opwekken.

#### Mutageniciteit

Oxcarbazepine verhoogde de mutatiefrequentie *in vitro* in één amestest in afwezigheid van metabole activering in één van vijf bacteriestammen. Oxcarbazepine en MHD veroorzaakten een stijging van de chromosomale afwijkingen en/of polyploidie in de *in vitro* Chinese-hamsterovariumassay in afwezigheid van metabole activering. MHD was negatief in de amestest en er werd geen mutagene of clastogene activiteit waargenomen met oxcarbazepine of MHD in V79 Chinese-hamstercellen *in vitro*. Oxcarbazepine en MHD waren beide negatief voor clastogene of aneugene effecten (micronucleusvorming) in een *in vivo* rattenbeenmergassay.

### Reproductietoxiciteit

Bij ratten werd de vruchtbaarheid van beide geslachten niet aangetast door oxcabazepine in orale doses tot 150 mg/kg/dag, waarvoor geen veiligheidsmarge geldt. Verstoring van de cycliciteit van het oestrus en een lager aantal corpora lutea, innestelingen en levende embryo's werden gezien bij vrouwelijke dieren met MHD in doses die vergelijkbaar zijn met die bij mensen (zie rubriek 4.6).

Standaardstudies op het gebied van reproductietoxiciteit bij knaagdieren en ratten hebben aangetoond dat de embryonale en foetale mortaliteit toeneemt en/of dat de prenatale en/of postnatale groei van de jongen wat trager verloopt bij toediening van doses die toxisch zijn voor het moederdier. In een van de acht studies van embryonale/foetale toxiciteit die werden uitgevoerd met oxcabazepine of MHD in doses die ook toxiciteit veroorzaakten bij het moederdier, werd een verhoogde incidentie van misvormingen bij rattenfoetussen waargenomen (zie rubriek 4.6).

### Carcinogeniciteit

In de carcinogeniciteitsstudies werden levertumoren (ratten en muizen), teelbaltumoren en granulaireceltumoren van de vrouwelijke genitale tractus (ratten) waargenomen. Het optreden van levertumoren was waarschijnlijk te wijten aan de inductie van hepatische microsomale enzymen; een dergelijk effect kan weliswaar niet worden uitgesloten, maar is gering of onbestaande bij patiënten die worden behandeld met oxcabazepine. Teelbaltumoren werden veroorzaakt door de verhoogde concentraties van luteïniserend hormoon. Aangezien een dergelijke stijging zich niet voordoet bij de mens, zijn die tumoren niet klinisch relevant. Een dosisgebonden toename van de incidentie van granulaireceltumoren van de vrouwelijke genitale tractus (cervix en vagina) werd waargenomen in carcinogeniciteitsstudies met MHD bij ratten. Die effecten hebben zich voorgedaan bij een blootstelling die vergelijkbaar is met de verwachte klinische blootstelling. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van die tumoren, is niet volledig opgehelderd maar zou kunnen samenhangen met de verhoogde estradiolconcentraties die specifiek zijn voor ratten. De klinische relevantie van die tumoren is dan ook niet duidelijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern:**

Crospovidon  
Hypromellose  
Microkristallijne cellulose  
Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### **Omhulling van de tablet:**

Zwart ijzeroxide (E172)  
Hypromellose  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Rood ijzeroxide (E172)  
Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Heldere PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking  
Verpakkingsgrootten 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 filmomhulde tabletten.

Tablettencontainers van polypropyleen met een verzegelde polyethyleendop en optionele polyethyleenullagevulling.

Verpakkingsgrootten 100, 200, 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B – 1560 Hoeilaart

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

150 mg blisterverpakking: BE293806  
150 mg tablettencontainer: BE293736  
300 mg blisterverpakking: BE293781  
300 mg tablettencontainer: BE293797  
600 mg blisterverpakking: BE293745  
600 mg tablettencontainer: BE293763

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

10 april 2007 – 5 april 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 08/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025