1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trileptal 300 mg, filmomhulde tabletten
Trileptal 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trileptal 300 mg filmomhulde tabletten:
Elk filmomhulde tablet bevat 300 mg oxcarbazepine.

Trileptal 600 mg filmomhulde tabletten:
Elk filmomhulde tablet bevat 600 mg oxcarbazepine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Trileptal 300 mg filmomhulde tabletten:
Gele ovale, licht biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden. Gegraveerd met “TE”, breukstreep, omgekeerde “TE” aan één kant en “CG”, breukstreep, omgekeerde “CG” aan de andere kant.

Trileptal 600 mg filmomhulde tabletten:
Licht roze, ovale, licht biconvexe filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan beide zijden. Gegraveerd met “TF”, breukstreep, omgekeerde “TF” aan één kant en “CG”, breukstreep, omgekeerde “CG” aan de andere kant.

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

Trileptal is aangewezen bij de behandeling van partiële epileptische aanvallen met of zonder secundaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.
Trileptal is aangewezen voor gebruik in monotherapie of in combinatietherapie met andere anti-epileptica bij volwassenen en kinderen van 6 jaar of ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
In mono- en combinatietherapie wordt de behandeling met Trileptal gestart met een klinisch werkzame dosis, verdeeld over twee innamen per dag. De dosis mag worden verhoogd afhankelijk van de klinische respons. Indien andere anti-epileptica worden vervangen door Trileptal dient bij de aanvang van de behandeling met Trileptal de dosis van concomitante anti-epileptica geleidelijk aan te worden verminderd. Bij combinatietherapie is het mogelijk dat de dosis van concomitante anti-epileptica dient te worden verminderd en/of de Trileptal dosis langzamer dient te worden opgebouwd, aangezien de totale dosis anti-epileptica hoger is (zie rubriek 4.5).

Monitoring van therapeutische geneesmiddelen
Het therapeutische effect van oxcarbazepine wordt primair veroorzaakt door de actieve metaboliet 10-monohydroxyderivaat (MHD) van oxcarbazepine (zie rubriek 5).
Monitoring van de plasmaconcentratie van oxcarbazepine of MHD is normaal gesproken niet noodzakelijk. Het kan echter nuttig zijn in situaties waarin een wijziging van de MHD-klaring wordt verwacht (zie rubriek 4.4). In dergelijke situaties kan de dosis Trileptal worden aangepast (op basis van de plasmaconcentraties, gemeten 2-4 uur na dosistoediening) om de piek-MHD-plasmaconcentraties < 35 mg/l te houden.

Volwassenen
Monotherapie
Aanbevolen aanvangsdosis
Trileptal moet worden gestart met een dosis van 600 mg/dag (8 tot 10 mg/kg/dag) verdeeld over 2 innamen.

Onderhoudsdosis
Om de gewenste klinische respons te verkrijgen mag, indien klinisch aangewezen, de dosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag en dit met wekelijkse intervallen. Therapeutische respons wordt waargenomen bij doses tussen 600 mg/dag en 2400 mg/dag.
In gecontroleerde klinische studies met monotherapie bij patiënten niet behandeld met anti-epileptica, werd aangetoond dat 1200 mg/dag een werkzame dosis is. Daarentegen werd aangetoond dat een dosis van 2400 mg/dag doeltreffend was in meer resistente gevallen waar werd overgeschakeld van andere anti-epileptica naar Trileptal monotherapie.

Maximale aanbevolen dosis
Bij gehospitaliseerde patiënten werden dosisverhogingen tot 2400 mg/dag over 48 uur bereikt.

Combinatietherapie
Aanbevolen aanvangsdosis
Trileptal moet worden gestart met een dosis van 600 mg/dag (8 tot 10 mg/kg/dag) verdeeld over 2 innamen.

Onderhoudsdosis
Om de gewenste klinische respons te verkrijgen mag, indien klinisch aangewezen, de dosis worden verhoogd met maximaal 600 mg/dag en dit met wekelijkse intervallen. Therapeutische respons wordt waargenomen bij doses tussen 600 mg/dag en 2400 mg/dag.

Maximale aanbevolen dosis
In een gecontroleerde klinische studie met combinatietherapie werd aangetoond dat dagelijkse doses van 600 tot 2400 mg/dag doeltreffend waren, hoewel de meeste patiënten de dosis van 2400 mg/dag niet konden verdragen zonder reductie van de posologie van concomitante anti-epileptica, voornamelijk omwille van ongewenste effecten op het centraal zenuwstelsel. Dagdosissen boven 2400 mg/dag werden niet systematisch bestudeerd in klinische studies.

Ouderen (65 jaar en ouder)
Geen speciale aanbevelingen zijn noodzakelijk bij oudere patiënten omdat therapeutische doses individueel worden aangepast. Dosisaanpassingen worden aanbevolen bij oudere patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie onderstaande informatie over dosering bij nierinsufficiëntie).
Nauwlettende monitoring van de natriumconcentraties is vereist bij patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Trileptal werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie; derhalve is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) dient Trileptal te worden gestart met de helft van de gebruikelijke startdosis (300 mg/dag) en te worden verhoogd met intervallen van tenminste één week om de gewenste klinische respons te verkrijgen (zie rubriek 5.2).
Verhoging van de posologie bij patiënten met nierinsufficiëntie kan strikter toezicht vereisen.

Pediatrische patiënten
Aanbevolen aanvangsdosis
In zowel mono- als combinatietherapie dient Trileptal te worden gestart met een dosis van 8 tot 10 mg/kg/dag, verdeeld over twee innamen.

Onderhoudsdosis
Bij combinatietherapieonderzoeken bleek een onderhoudsdosis van 30-46 mg/kg/dag, bereikt na twee weken, bij kinderen effectief te zijn en goed te worden verdragen. Therapeutische effecten werden waargenomen bij een mediane onderhoudsdosis van ca. 30 mg/kg/dag.

Maximale aanbevolen dosis
Om de gewenste klinische respons te verkrijgen mag, indien klinisch aangewezen, de dosis worden verhoogd met stappen van maximaal 10 mg/kg/dag en dit met wekelijkse intervallen vanaf de aanvangsdosis, tot een maximale dosis van 46 mg/kg/dag (zie rubriek 5.2).
Trileptal is aanbevolen bij kinderen van 6 jaar en ouder. Veiligheid en doeltreffendheid werden geëvalueerd in gecontroleerde klinische studies met ongeveer 230 kinderen jonger dan 6 jaar (tot 1 maand). Trileptal is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar aangezien veiligheid en doeltreffendheid niet adequaat werden aangetoond.

Alle bovenstaande doseringsaanbevelingen (volwassenen, ouderen en kinderen) zijn gebaseerd op de doses die werden bestudeerd in klinisch onderzoek voor alle leeftijdsgroepen. Nochtans kunnen lagere startdoses worden overwogen waar nodig.

Wijze van toediening
De tabletten zijn voorzien van een breukstreep en kunnen in twee helften worden gebroken zodat de patiënt de tablet makkelijker kan inslikken. De tablet kan echter niet worden verdeeld in gelijke doses. Voor kinderen die geen tabletten kunnen inslikken of wanneer de vereiste dosis niet kan worden toegediend in de vorm van tabletten, is er een Trileptal suspensie voor oraal gebruik beschikbaar.
Trileptal kan worden ingenomen tijdens of buiten de maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid
Klasse I (directe) overgevoeligheidsreacties, waaronder uitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem en anafylaxie werden gemeld in de post-marketing periode. Gevallen van anafylaxie en angio-oedeem, waarbij het strottenhoofd, glottis, lippen en oogleden betrokken waren, werden gemeld bij patiënten na inname van de eerste of de daaropvolgende doses Trileptal. Wanneer een patiënt deze reacties ontwikkelt na behandeling met Trileptal, dient de inname van het geneesmiddel gestaakt te worden en een alternatieve behandeling te worden gestart.
Patiënten die overgevoeligheidsreacties met carbamazepine hebben vertoond dienen te worden ingelicht dat ongeveer 25 tot 30% van deze patiënten overgevoeligheidsreacties (bijv. ernstige huidreacties) met Trileptal kunnen vertonen (zie rubriek 4.8).
Overgevoeligheidreacties, waaronder multi-orgaan overgevoeligheidsreacties, kunnen ook voorkomen bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbamazepine. Dergelijke reacties kunnen de huid, de lever, het bloed en het lymfestelsel of andere organen aantasten, hetzij individueel, of gezamenlijk in de context van een systemische reactie (zie rubriek 4.8). In het algemeen moet de Trileptal behandeling onmiddellijk stopgezet worden indien tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties optreden.

Dermatologische effecten
Ernstige dermatologische reacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom) en erythema multiforme werden zeer zelden gerapporteerd in combinatie met het gebruik van Trileptal. Het kan noodzakelijk zijn patiënten met ernstige dermatologische reacties te hospitaliseren, aangezien deze aandoeningen levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn. Gevallen geassocieerd met Trileptal werden bij kinderen en volwassenen gerapporteerd. De mediane tijd tot aanvang was 19 dagen. Meerdere geïsoleerde gevallen van heroptreden van de ernstige huidreacties werden gerapporteerd wanneer Trileptal opnieuw werd toegediend. Patiënten die een huidreactie ontwikkelen met Trileptal moeten onmiddellijk gecontroleerd worden en Trileptal moet stopgezet worden behalve indien de huidreactie duidelijk niet geneesmiddel gerelateerd is. In geval van een stopzetting van de behandeling, moet men overwegen Trileptal te vervangen door een ander anti-epileptische therapie om stopzettingsaanvallen te vermijden. Trileptal mag niet opnieuw gestart worden bij patiënten die de behandeling hebben stopgezet vanwege 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 of Thaise origine correleert sterk met het risico op ontwikkeling van ernstige huidreacties, stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) genoemd, bij behandeling met carbamazepine. De scheikundige structuur van oxcarbazepine gelijkt op die van carbamazepine. Het zou dus kunnen dat patiënten die positief zijn voor HLA-B*1502 ook een risico lopen op SJS/TEN na behandeling met oxcarbazepine. Er zijn gegevens die inderdaad wijzen op een dergelijk verband met oxcarbazepine. De prevalentie van HLA-B*1502-dragerschap is ongeveer 10% bij Han-Chinese en Thaise populaties. Waar mogelijk moeten die individuen worden gescreend op dit allel vooraleer 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, mag 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 Filippijnen en Maleisië) kan worden overwogen om risicopopulaties te testen op aanwezigheid van HLA-B*1502.
De prevalentie van het HLA-B*1502-allel is verwaarloosbaar bij patiënten van Europese, Afrikaanse of Latijns-Amerikaanse herkomst en bij Japanners en Koreanen (< 1%).

Allelfrequenties verwijzen naar het percentage chromosomen die een bepaald allel dragen in de populatie. Omdat een persoon twee kopieën van elk chromosoom draagt, maar zelfs één exemplaar van het HLA-B*1502-allel voldoende kan zijn om het risico op SJS te verhogen, is het percentage patiënten met een verhoogd risico bijna twee keer zo hoog als de allelfrequentie.

HLA-A*3101-allel-populaties van Europese afkomst en Japanse populaties
Er zijn gegevens die erop wijzen dat HLA-A*3101 bij mensen van Europese afkomst en Japanners het risico verhoogt op door carbamazepine

veroorzaakte bijwerkingen op de huid waaronder SJS, TEN, medicamenteuze rash met eosinofilie (DRESS) of een minder ernstige acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapuleuze uitslag.
De frequentie van het HLA-A*3101-allel verschilt sterk naargelang van het ras. De prevalentie van HLA-A*3101-allel bedraagt 2 tot 5% in Europese volkeren en ongeveer 10% in de Japanse bevolking.
Aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op (meestal minder ernstige) huidreacties op carbamazepine verhogen van 5,0% in de algemene bevolking tot 26,0% bij patiënten van Europese voorouders en afwezigheid van dat allel kan het risico verlagen van 5,0% tot 3,8%.

HLA-A*3101-allel – mensen van andere herkomst
De frequentie van dit allel wordt geschat op minder dan 5% in de meerderheid van Australische, Aziatische, Afrikaanse en Noord-Amerikaanse populaties, met enkele uitzonderingen van 5 tot 12%. Een frequentie van meer dan 15% wordt geschat voor sommige etnische groepen in Zuid-Amerika (Argentinië en Brazilië), Noord-Amerika (Amerikaanse Navajo en Sioux, en Mexicaanse Sonora Seri) en Zuid-India (Tamil Nadu) en tussen 10% en 15% in andere autochtone etniciteiten in dezelfde regio's.

Allelfrequenties verwijzen naar het percentage chromosomen die een bepaald allel dragen in de populatie. Omdat een persoon twee kopieën van elk chromosoom draagt, maar zelfs één exemplaar van het HLA-B*3101-allel voldoende kan zijn om het risico op SJS te verhogen, is het percentage patiënten met een verhoogd risico bijna twee keer zo hoog als de allelfrequentie.

Er zijn onvoldoende gegevens om screening op HLA-A*3101 aan te bevelen voor een behandeling met carbamazepine of chemisch verwante verbindingen wordt gestart.
Bij patiënten van Europese of Japanse herkomst van wie bekend is dat ze positief zijn op het HLA-A*3101-allel, mag het gebruik van carbamazepine of chemisch verwante verbindingen worden overwogen als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Beperking van genetische screening
Resultaten van genetische screening mogen nooit een vervanging zijn van goede klinische vigilantie en patiëntbehandeling. Vele Aziatische patiënten die positief zijn voor HLA-B*1502 en met Trileptal worden behandeld, zullen geen SJS/TEN ontwikkelen, en patiënten die negatief zijn voor HLA-B*1502 van welke etnische afkomst dan ook kunnen desondanks SJS/TEN ontwikkelen. Dit geldt ook voor HLA-A*3101 wat betreft de risico's op SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculo-papuleuze uitslag. De ontwikkeling van deze ernstige cutaneuze bijwerkingen en de daarmee verbonden morbiditeit vanwege andere mogelijke factoren zoals AED-dosis, compliantie, gelijktijdig toegediende medicatie, co-morbiditeiten en de mate van dermatologische monitoring zijn niet onderzocht.

Informatie voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
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 twee HLA-B*1502-allelen worden gedetecteerd, en negatief als er geen HLA-B*1502-allelen worden gedetecteerd. Ook bij het testen 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 gedetecteerd, en negatief als er geen HLA-A*3101-allelen worden gedetecteerd.

Risico van verergering van epileptische aanvallen
Het risico van verergering van epileptische aanvallen is gemeld bij Trileptal. Het risico van verergering van epileptische aanvallen is vooral waargenomen bij kinderen, maar kan ook bij volwassenen voorkomen. In geval van verergering van epileptische aanvallen dient het gebruik van Trileptal te worden stopgezet.

Hyponatriëmie
Tot 2,7% van de met Trileptal behandelde patiënten vertoonden natriumserumspiegels lager dan 125 mmol/l; deze zijn gewoonlijk asymptomatisch en vereisen geen aanpassing van de therapie. Uit ervaringen van klinische studies weet men dat natriumserumspiegels zich normaliseren wanneer de Trileptal dosering werd verminderd of de toediening werd stopgezet, of wanneer de patiënt conservatief wordt behandeld (bijv. beperkte vloeistofinname). Bij patiënten met voorafbestaande nieraantasting gepaard gaande met lage natriumspiegels (bijv. syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)-achtig syndroom) of bij patiënten die concomitant werden behandeld met natriumverlagende geneesmiddelen (bijv. diuretica, desmopressine) of NSAIDs (bijv. indomethacine), moeten de natriumserumspiegels worden bepaald alvorens de behandeling te starten. Nadien zouden natriumserumspiegels gecontroleerd moeten worden na ongeveer twee weken en daarna maandelijks gedurende de eerste drie maanden van de behandeling, ofwel naargelang de klinische noodzaak. Deze risicofactoren kunnen in het bijzonder gelden voor bejaarde patiënten. Dezelfde aanpak voor natriumspiegelcontroles dient te worden gevolgd voor patiënten onder Trileptal behandeling die starten met natriumverlagende geneesmiddelen. Indien klinische symptomen mogelijk duiden op hyponatriëmie bij Trileptal behandeling (zie rubriek 4.8), kan over het algemeen een bepaling van de natriumserumspiegels worden overwogen. In andere gevallen kan de controle van de natriumserumspiegels deel uitmaken van routinematige laboratoriumtesten.
Alle patiënten met hartinsufficiëntie en secundair hartfalen dienen regelmatige gewichtscontroles te ondergaan om het optreden van vochtretentie te detecteren. In het geval van vochtretentie of verslechtering van de toestand van het hart zal men de natriumserumspiegels bepalen. In geval van hyponatriëmie is vochtrestrictie een belangrijke therapeutische tegenmaatregel. Aangezien oxcarbazepine in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot verstoring van de hartgeleiding, moeten patiënten met voorgeschiedenis van geleidingsstoornissen (bijvoorbeeld AV blok, aritmie) zorgvuldig worden opgevolgd.

Hypothyreoïdie
Hypothyroïdie is een bijwerking (met 'soms' frequentie, zie rubriek 4.8) van oxcarbazepine. Gezien het belang van schildklierhormonen in de ontwikkeling van kinderen na de geboorte, wordt monitoring van de schildklierfunctie aanbevolen bij pediatrische patiënten tijdens hun behandeling met Trileptal.

Leverfunctie
Zeer zeldzame gevallen van hepatitis, in de meeste gevallen met gunstige evolutie, werden gerapporteerd. Bij vermoeden van een leveraandoening moet de leverfunctie worden geëvalueerd en moet de stopzetting van Trileptal worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctie
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) is voorzichtigheid geboden tijdens de behandeling met Trileptal, vooral wat betreft de aanvangsdosis en stapsgewijze verhoging van de dosis. Monitoring van de MHD-plasmaconcentratie kan worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hematologische effecten
Sinds het op de markt komen, zijn er zelden meldingen gedaan van agranulocytose, aplastische anemie en pancytopenie bij patiënten die behandeld werden met Trileptal (zie rubriek 4.8).
Stopzetting van het geneesmiddel dient in overweging te worden genomen, indien er zich enig bewijs ontwikkelt van significante beenmergdepressie.

Suïcidaal gedrag
Suïcidale ideevorming en gedrag werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica in verscheidene indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies van anti-epileptica heeft ook een geringe stijging van het risico op suïcidale ideevorming en gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een

gestegen risico voor oxcarbazepine niet uit. Daarom dienen patiënten opgevolgd te worden voor tekenen van suïcidale ideevorming en gedragingen en een geschikte behandeling dient overwogen te worden. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) worden aangeraden medisch advies in te winnen wanneer tekenen van suïcidale ideevorming of gedrag opduiken.

Hormonale anticonceptiemiddelen
Vrouwelijke vruchtbare patiënten dienen te worden gewaarschuwd dat het gelijktijdig gebruik van Trileptal met hormonale contraceptiva dit type van zwangerschapspreventie ondoeltreffend kan maken (zie rubriek 4.5). Bijkomende niet-hormonale vormen van contraceptie worden aanbevolen bij Trileptal behandeling.

Alcohol
Wegens een mogelijk additief sedatief effect is voorzichtigheid geboden bij alcoholgebruik in combinatie met Trileptal therapie.

Stopzetting
Zoals bij alle anti-epileptica, dient een stopzetting van Trileptal progressief te gebeuren om het mogelijke risico op een verhoogde frequentie van epileptische aanvallen te minimaliseren.

Monitoring van plasmaconcentraties
Hoewel de correlaties tussen dosering en plasmaconcentraties van oxcarbazepine, en tussen plasmaconcentraties en de klinische werkzaamheid of verdraagzaamheid tamelijk zwak zijn, kan monitoring van de plasmaconcentraties nuttig zijn om in de volgende situaties non-compliantie uit te sluiten, of in situaties waarin een wijziging van de MHD-klaring kan worden verwacht, inclusief:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enzyminductie
Oxcarbazepine en zijn farmacologisch actieve metaboliet (het monohydroxyderivaat MHD) zijn zwakke inductoren, *in vitro* en *in vivo*, van de cytochroom P450 enzymes CYP3A4 en CYP3A5, verantwoordelijk voor het metabolisme van een zeer groot aantal geneesmiddelen bijvoorbeeld, immunosuppressiva (bijv. cyclosporine, tacrolimus), orale contraceptiva (zie verder) en sommige andere anti-epileptica (bijv. carbamazepine). Dit leidt tot een lagere plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen (zie verder de tabel die de resultaten met andere anti-epileptica samenvat).

In vitro zijn oxcarbazepine en MHD zwakke inductoren van UDP-glucuronyl transferases (effecten op specifieke enzymes in deze familie zijn niet gekend). Daarom kan oxcarbazepine en MHD *in vivo* een klein inducerend effect hebben op het metabolisme van medicinale middelen die hoofdzakelijk geëlimineerd worden door conjugatie met behulp van UDP-glucuronyl transferases. Wanneer de behandeling met Trileptal begonnen wordt of de dosis wordt veranderd, kan het 2 tot 3 weken duren vooraleer het nieuwe niveau wordt bereikt of er inductie optreedt.

In geval van stopzetting van Trileptal therapie, kan een dosisreductie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen nodig zijn en dit moet beslist worden door een klinische opvolging en/of een plasmaconcentratie opvolging. De inductie zal waarschijnlijk geleidelijk verminderen over een periode van 2-3 weken na stopzetting.

Hormonale contraceptiva: Het werd aangetoond dat Trileptal een invloed heeft op de twee werkzame bestanddelen van een oraal contraceptivum, ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG). De gemiddelde AUC-waarden van EE en LNG werden verminderd met respectievelijk 48-52% en 32-52%. Gelijktijdig gebruik van Trileptal met hormonale contraceptiva kan daarom dit type van zwangerschapspreventie ondoeltreffend maken (zie rubriek 4.4). Een andere betrouwbare contraceptieve methode moet gebruikt worden.

Enzyminhibitie
Oxcarbazepine en MHD inhiberen CYP2C19. Daarom kunnen interacties ontstaan bij toediening van hoge doses Trileptal samen met geneesmiddelen voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C19 (bijv. fenytoïne). De fenytoïneplasmaspiegels stegen tot 40% wanneer Trileptal werd toegediend aan doses boven 1200 mg/dag (zie verder de tabel die de resultaten met andere anti-epileptica samenvat). In dit geval kan een verlaging van het gelijktijdig toegediend fenytoïne nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Anti-epileptica en enzym-inducerende geneesmiddelen
Mogelijke interacties tussen Trileptal en andere anti-epileptica werden geëvalueerd in klinische studies. Het effect van deze interacties op gemiddelde AUCs en C_{min} worden samengevat in onderstaande tabel.

Samenvatting van interacties van anti-epileptica met Trileptal

Gelijktijdig toegediend anti-epilepticum	Invloed van Trileptal op de concentratie van het anti-epilepticum	Invloed van het anti-epilepticum op de MHD concentratie
Carbamazepine	0 - 22% daling (30% stijging van carbamazepine-epoxide)	40% daling
Clobazam	Niet bestudeerd	Geen invloed
Felbamaat	Niet bestudeerd	Geen invloed
Lamotrigine	Geen invloed	Geen invloed
Fenobarbital	14 - 15% stijging	30 - 31% daling
Fenytoine	0 - 40% stijging	29 - 35% daling
Valproïnezuur	Geen invloed	0 - 18% daling

Het is aangetoond dat sterke inductoren van cytochroom P450 enzymen en/of UGT (UDP-glucuronosyltransferase) (met name rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) de MHD plasma/serumspiegels doen dalen (29-49%) bij volwassenen; bij kinderen vanaf 4 tot 12 jaar, verhoogde de MHD klaring met ongeveer 35% wanneer één van de drie enzyme-inducerende anti-epileptische geneesmiddelen toegediend werd in vergelijking met monotherapie. De gelijktijdige toediening van Trileptal en lamotrigine werd geassocieerd aan een gestegen risico van bijwerkingen (nausea, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn). Wanneer één of verschillende anti-epileptische geneesmiddelen tegelijk worden toegediend met Trileptal, moet een voorzichtige dosisaanpassing worden overwogen en/of een plasmamonitoring op een geval per geval basis, in het bijzonder bij pediatrische patiënten, daarnaast behandeld met lamotrigine.
Er werd geen auto-inductie waargenomen met Trileptal.

Andere geneesmiddeleninteracties
Cimetidine, erythromycine, viloxazine, warfarine en dextropropoxyfeen hadden geen effect op de farmacokinetiek van MHD.
De interactie tussen oxcarbazepine en MAO-inhibitoren is theoretisch mogelijk gebaseerd op de structurele relatie tussen oxcarbazepine en tricyclische antidepressiva.
In klinische studies werden patiënten opgenomen, behandeld met tricyclische antidepressiva en er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen.
De combinatie van lithium en oxcarbazepine kan de neurotoxiciteit verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptiemiddelen
Trileptal kan leiden tot falen van het therapeutische effect van orale anticonceptiemiddelen die ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG) bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5). Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden aangeraden zeer effectieve anticonceptie te gebruiken (bij voorkeur niet-hormonaal; bijv. intra-uteriene implantaten) tijdens de behandeling met Trileptal.

Zwangerschap
Risico geassocieerd met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:
In de behandelde populatie werd een stijging van misvormingen waargenomen bij polytherapie, vooral bij polytherapie met valproaat.
Bovendien moet een doeltreffende anti-epileptische behandeling niet gestopt worden, aangezien de verergering van de ziekte ten nadele van de moeder en de foetus is.

Risico geassocieerd met oxcarbazepine:
Er is een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (300-1000 zwangerschapuitkomsten). De gegevens over oxcarbazepine gerelateerd aan congenitale misvormingen zijn echter beperkt. Er is geen stijging van het totale percentage misvormingen bij Trileptal vergeleken met het percentage in de algemene populatie (2-3%). Desondanks kan, met deze hoeveelheid gegevens, een matig teratogeen risico niet volledig worden uitgesloten. De onderzoeksresultaten met betrekking tot het risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan oxcarbazepine zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten.
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.

Rekening houdend met deze gegevens:

- Wanneer vrouwen behandeld met Trileptal zwanger worden of dit van plan zijn, moet het gebruik van dit product voorzichtig worden geherevalueerd. Minimaal werkzame doses zouden moeten worden toegediend en monotherapie zou moeten verkozen worden tenminste gedurende de eerste 3 maanden van de zwangerschap.

- Gedurende de zwangerschap moet een doeltreffende anti-epileptische behandeling met oxcarbazepine niet onderbroken worden, aangezien de verergering van de ziekte ten nadele van de moeder en de foetus is.

Monitoring en preventie:
Het is mogelijk dat sommige anti-epileptica bijdragen tot een foliumzuurdeficiëntie, wat mogelijk een oorzaak kan zijn van foetusanomalieën. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen voor en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, dient een specifieke prenatale diagnose te worden aangeboden zelfs voor vrouwen met een bijkomende behandeling van foliumzuur.
Gegevens van een beperkt aantal vrouwen wijzen erop dat de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet 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 Trileptal krijgen tijdens de zwangerschap, om er zeker van te zijn dat de epilepsie goed onder controle blijft. Bepaling van veranderingen van de plasmaconcentraties van MHD moet worden overwogen. Ook postpartum MHD plasma-gehaltes kunnen worden overwogen voor monitoring, vooral indien de dosering werd verhoogd gedurende de zwangerschap.

Bij pasgeborenen:
Bij pasgeboren werden hemostasestoornissen gerapporteerd bij lever-inducerende anti-epileptica. Als voorzorgsmaatregel dient preventief vitamine K1 te worden toegediend in de laatste weken van de zwangerschap alsook aan de pasgeborene.

Borstvoeding
Oxcarbazepine en zijn actieve metaboliet (MHD) worden geëxcreteerd in 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 Trileptal 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 mensen.
Bij ratten had oxcarbazepine geen effecten op de vruchtbaarheid. Effecten op voortplantingsparameters bij vrouwelijke ratten werden waargenomen voor MHD bij doses vergelijkbaar met die bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

Trileptal heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, wazig zien, visusstoornissen, hyponatriëmie en een verlaagd bewustzijnsniveau werden gerapporteerd bij Trileptal (voor de volledige lijst met bijwerkingen, zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling of in verband met dosisaanpassingen (frequenter tijdens de dosisverhogingsfase). Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, diplopie, nausea, braken en vermoeidheid bij meer dan 10% van de patiënten.

Het veiligheidsprofiel per orgaangroep is gebaseerd op bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies die werden beoordeeld als gerelateerd aan Trileptal. Er werd ook rekening gehouden met klinisch significante rapporteringen van ongewenste effecten uit “compassionate use” programma’s en uit postmarketing ervaring.

Bijwerkingen (tabel 1) zijn weergegeven per MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast wordt voor elke bijwerking ook de bijbehorende frequentiecategorie aan de hand van de volgende conventie (CIOMS III) vermeld: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms Zelden Zeer zelden	leukopenie. beenmergdepressie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie. trombocytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden Zeer zelden	anafylactische reacties overgevoeligheid#
Endocriene aandoeningen	
Vaak Soms	gewichtstoename hypothyroïdisme
Voedings- en stofwisselingstoornissen	
Vaak Zelden	hyponatriëmie† syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)-achtig syndroom met tekenen en symptomen van lethargie, misselijkheid, duizeligheid, daling van de serum(bloed)osmolaliteit, braken, hoofdpijn, verwardheid of andere neurologische tekenen en symptomen.
Psychische stoornissen	
Vaak	agitatie (bijv. zenuwachtigheid), stemmingsschommelingen, verwardheid, depressie, apathie.
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak	slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid. ataxie, tremor, nystagmus, aandachtsstoornissen, amnesie, spraakstoornissen (inclusief dysartrie); frequenter tijdens stapsgewijze dosisverhoging van Trileptal.
Oogaandoeningen	
Zeer vaak Vaak	diplopie. troebel zicht, visusstoornissen.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo.
Hartaandoeningen	
Zeer zelden	atrioventriculair blok, aritmie.
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Zeer zelden	braken, nausea. diarree, abdominale pijnen, constipatie. pancreatitis en/of lipase- en/of amylase-verhoging.
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	hepatitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak Soms Zelden Zeer zelden	rash, alopecia, acne. urticaria. geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP). Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), angio-oedeem, erythema multiforme (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden Zeer zelden	er zijn gevallen gerapporteerd van verlaagde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die gedurende langere tijd met Trileptal werden behandeld. Het mechanisme waarmee Trileptal het botmetabolisme beïnvloedt, is nog niet vastgesteld. lupus erythematodes disseminatus.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak Vaak	vermoeidheid. asthenie.
Onderzoeken	
Soms Zelden	verhoogde leverenzymen, verhoogde bloedspiegel van alkalische fosfatase. daling van T4 (de klinische betekenis daarvan is niet duidelijk).
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	vallen

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

† Natriumserumspiegels van minder dan 125 mmol/l zijn waargenomen bij maximaal 2,7 % van de met Trileptal behandelde patiënten met de frequentie 'vaak' (zie rubriek 4.4). In de meeste gevallen is de hyponatriëmie asymptomatisch en is aanpassing van de therapie niet nodig.

Zeer zelden gaat de hyponatriëmie gepaard met tekenen en symptomen zoals epileptische aanvallen, encefalopathie, verlaagd bewustzijnsniveau, verwardheid (zie ook Zenuwstelselaandoeningen voor andere ongewenste effecten), visusstoornissen (bijv. wazig zien), hypothyreoïdie, braken, en tijdens gebruik van Trileptal kan misselijkheid ontstaan. Lage natriumserumspiegels traden in het algemeen op gedurende de eerste 3 maanden van behandeling met Trileptal, alhoewel er patiënten waren die pas meer dan 1 jaar na het begin van de therapie een natriumserumspiegel <125 mmol/l ontwikkelden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij 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
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Uitzonderlijke gevallen van overdosering werden gerapporteerd. De maximaal ingenomen dosis was ongeveer 48000 mg.

Symptomen
Elektrolyt- en vloeistofbalansstoornissen: hyponatriëmie
Oogaandoeningen: diplopie, miose, wazig zien
Maagdarmstelselaandoeningen: misselijkheid, braken, hyperkinesie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid
Onderzoeken: daling van de ademfrequentie, QTc-verlenging
Zenuwstelselaandoeningen: sufheid en slaperigheid, duizeligheid, ataxie en nystagmus, tremor, coördinatiestoornissen (abnormale coördinatie), convulsie, hoofdpijn, coma, bewusteloosheid, dyskinesie
Psychische stoornissen: agressie, agitatie, verwardheid
Bloedvataandoeningen: hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspnoe

Behandeling
Er bestaat geen specifiek antidotum. Symptomatische en ondersteunende behandeling dient te worden toegepast waar nodig. Eliminatie van het geneesmiddel door maagspoeling en/of inactivatie door toediening van actieve kool moet overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, ATC code: N03A F 02

Werkingsmechanisme
De farmacologische activiteit van oxcarbazepine wordt voornamelijk uitgeoefend door de metaboliet (MHD) (zie rubriek 5.2). Men vermoedt dat het werkingsmechanisme van oxcarbazepine en MHD voornamelijk gebaseerd is op een blokkering van spanningsgevoelige natriumkanalen, resulterend in een stabilisatie van overgestimuleerde neuronale membranen, inhibitie van repetitieve neuronale ontladingen, en vermindering van de voortgeleiding van synaptische impulsen. Hiernaast kan een verhoogde kaliumgeleiding en modulatie van spanningsgevoelige geactiveerde calciumkanalen eveneens bijdragen tot het anticonvulsief effect. Er werden geen significante interacties met hersenneurotransmitters of modulator receptor sites waargenomen.

Farmacodynamische effecten
Oxcarbazepine en zijn actieve metaboliet (MHD) zijn krachtige en doeltreffende anti-epileptica bij dieren. Knaagdieren werden beschermd tegen gegeneraliseerde tonisch-clonische en, in mindere mate, clonische aanvallen. De frequentie van chronisch recurrerende partiële aanvallen in rhesusapen met aluminium implantaten werd tot nul herleid of verminderd. Er werd geen gewenning (zijnde verzwakking van anticonvulsief effect) tegen tonisch-clonische aanvallen waargenomen bij muizen en ratten die dagelijks gedurende 5 dagen of 4 weken respectievelijk met oxcarbazepine of MHD werden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In India werd een verkennend, open-label, multicentrisch, niet-comparatief, 24 weken durend observationeel postmarketingonderzoek uitgevoerd. Uit een onderzoekspopulatie bestaande uit 816 patiënten werden 256 pediatrische patiënten (van 1 maand tot 19 jaar) die lijden aan gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (van secondaire of primaire aard) behandeld met oxcarbazepine monotherapie. De oorspronkelijke dosis aan oxcarbazepine voor alle patiënten >6 jaar was 8-10 mg/kg/dag die werd toegediend in 2 verdeelde doses. Het dosisbereik voor 27 onderzoekspersonen van 1 maand tot 6 jaar voor de oorspronkelijke dosis was 4,62 – 27,27 mg/kg/dag en 4,29 – 30,00 mg/kg/dag onderhoudsdosis. Het primaire eindpunt was de vermindering van de frequentie van aanvallen ten opzichte van de uitgangssituatie in week 24. In de leeftijdsgroep 1 maand tot 6 jaar (n=27) veranderde het aantal aanvallen van 1 [bereik] [1-12] naar 0 [0-2], in de leeftijdsgroep 7 tot 12 jaar (n=77) veranderde de frequentie van 1 [1-22] naar 0 [0-1] en in de leeftijdsgroep 13-19 jaar (n=152), veranderde de frequentie van 1 [1-32] naar 0 [0-3]. Er werden geen specifieke veiligheidsproblemen opgemerkt bij pediatrische patiënten. De gegevens ter ondersteuning van de baten/risico's van het onderzoek met de betrokken kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet overtuigend (zie rubriek 4.2).
Gebaseerd op de gegevens van de gerandomiseerde gecontroleerde proeven wordt het gebruik van oxcarbazepine niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet op afdoende wijze aangetoond werden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
Er zijn twee gerandomiseerde, raterblinde, dosisgecontroleerde werkzaamheidsstudies (onderzoek 2339 en onderzoek 2340) uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 1 maand tot < 17 jaar oud (n=31 patiënten van 6 tot < 17 jaar; n=189 patiënten van < 6 jaar oud). Daarnaast is er een aantal open-labelonderzoeken uitgevoerd waarin kinderen zijn ingeschreven. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van oxcarbazepine bij jongere kinderen (< 6 jaar) vergelijkbaar met dat bij oudere kinderen (≥ 6 jaar). In sommige onderzoeken bij jongere kinderen (< 4 jaar oud) en oudere kinderen (≥ 4 jaar oud) werd een ≥ 5-voudig verschil waargenomen in het aantal 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 Trileptal, wordt oxcarbazepine volledig geresorbeerd en uitvoerig gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metaboliet (MHD).
Na toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg Trileptal aan nuchtere gezonde mannelijke vrijwilligers, was de gemiddelde C_{max} waarde van MHD 34 μmol/l, met een overeenkomstige mediane t_{max} van 4,5 uur.
In een massabalansonderzoek bij mensen was slechts 2% van de totale radioactiviteit in het plasma afkomstig van onveranderd oxcarbazepine, ongeveer 70% was afkomstig van MHD, en het restant afkomstig van minder belangrijke secundaire en snel geëlimineerde metabolieten.
Voedsel heeft geen effect op de snelheid en de resorptiegraad van oxcarbazepine; daarom kan Trileptal ingenomen worden tijdens of buiten de maaltijden.

Distributie
Het schijnbaar distributievolume van MHD is 49 liter.
Ongeveer 40% van het MHD is gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk albumine. Deze binding is onafhankelijk van de serumconcentratie binnen het therapeutische relevante interval. Oxcarbazepine en MHD binden zich niet aan alfa-1-glycoproteïnezuur.
Oxcarbazepine en zijn actieve metaboliet (MHD) gaan door de placenta. In één geval waren de MHD-plasmaconcentraties vergelijkbaar bij de neonatus en de moeder.

Biotransformatie
Oxcarbazepine wordt snel omgezet door cytosolische leverenzymen tot MHD, dat hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor het farmacologisch effect van Trileptal. MHD wordt verder gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur. Kleine hoeveelheden (4% van de dosis) worden geoxideerd tot de farmacologisch inactieve metaboliet (10,11-dihydroxyderivaat, DHD).

Eliminatie
De klaring van oxcarbazepine uit het lichaam gebeurt voornamelijk onder de vorm van metabolieten die voornamelijk door de nieren worden uitgescheiden. Meer dan 95% van de dosis vindt men terug in de urine, met minder dan 1% als onveranderd oxcarbazepine. Fecale excretie is goed voor minder dan 4% van de toegediende dosis. Ongeveer 80% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine: als MHD-glucuroniden (49%), als onveranderd MHD (27%), als het inactief DHD (ongeveer 3%), of als conjugaten van oxcarbazepine (13%).
Oxcarbazepine wordt snel geëlimineerd uit het plasma met halfwaardetijden tussen 1,3 en 2,3 uren. Daartegenover is de plasmahalfwaardetijd van MHD gemiddeld 9,3 ± 1,8 uren.

Lineariteit/non-lineariteit
Steady-state MHD plasma concentraties worden bereikt na 2 tot 3 dagen Trileptal toediening van tweemaal daags. Bij steady-state is de farmacokinetiek van MHD lineair en in verhouding tot de dosis over geheel het doseringsinterval van 300 tot 2400 mg/dag.

Bijzondere populaties
Patiënten met leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek en het metabolisme van oxcarbazepine en MHD werden geëvalueerd in gezonde vrijwilligers en patiënten met leverinsufficiëntie na een éénmalige orale dosis van 900 mg. Lichte tot matige leverinsufficiëntie had geen invloed op de farmacokinetiek van oxcarbazepine en MHD. Trileptal werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Er is een lineaire correlatie tussen de creatinineklaring en de MHD nierklaring. Wanneer Trileptal wordt toegediend als een éénmalige dosis van 300 mg, wordt bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) de eliminatiehalfwaardetijd van MHD verlengd met 60 tot 90% (16 tot 19 uur) met een verdubbeling van de AUC, vergeleken met volwassenen met een normale nierfunctie (10 uur).

Kinderen
De farmacokinetiek van Trileptal werd geëvalueerd in klinische studies bij pediatrische patiënten die een dosis van Trileptal tussen 10-60 mg/kg/dag hebben ingenomen. De MHD klaring, na normalisatie volgens het lichaamsgewicht, daalt naarmate de leeftijd en het gewicht toenemen tot aan deze bij volwassenen. De gemiddelde gewicht-genormaliseerde klaring bij kinderen van 4 tot 12 jaar is ongeveer 40% hoger dan bij volwassenen. Daarom wordt verondersteld dat de MHD blootstelling bij deze kinderen ongeveer 2/3 is van deze bij volwassenen indien ze met een gelijkaardige dosis, na normalisatie volgens lichaamsgewicht, worden behandeld. Aangezien het gewicht toeneemt, wordt verwacht dat de gewicht-genormaliseerde MHD klaring, bij patiënten van 13 jaar en ouder, de waarde van deze bij volwassenen zal bereiken.

Zwangerschap
Data van een beperkt aantal vrouwen tonen aan dat, gedurende de zwangerschap, de plasmaconcentraties van MHD gradueel kunnen dalen (zie rubriek 4.6).

Ouderen
Na toediening van éénmalige (300 mg) en meervoudige doses (600 mg/dag) Trileptal in oudere vrijwilligers (leeftijd 60 tot 82 jaar), waren de maximale plasmaconcentraties en AUC-waarden van MHD 30% tot 60% hoger dan in jongere vrijwilligers (leeftijd 18 tot 32 jaar). Vergelijkingen van creatinineklaring in jongere en oudere vrijwilligers geven aan dat het verschil te wijten was aan leeftijdsgebonden vermindering van de creatinineklaring. Er zijn geen speciale dosisaanbevelingen nodig omdat de therapeutische doses individueel worden aangepast.

Geslacht
Er werden geen geslachtsgebonden farmacokinetische verschillen waargenomen bij kinderen, volwassenen noch bejaarde patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens toonden geen enkel risico aan voor de mens met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteitstudies met oxcarbazepine en de farmacologisch actieve metaboliet, het monohydroxyderivaat (MHD).

Een bewijs van nefrotoxiciteit werd gevonden in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering bij de rat maar niet in studies bij de hond of de muis.

Immunotoxiciteit
Immunostimulatietesten bij muizen toonden aan dat MHD (en in mindere mate oxcarbazepine) vertraagde overgevoeligheid kan induceren.

Mutageniciteit
Oxcarbazepine verhoogde de mutatiefrequentie in één Ames-test *in vitro* in afwezigheid van metabolische activering in één van vijf bacteriestammen. Oxcarbazepine en MHD veroorzaakten een stijging van chromosoomafwijkingen en/of polyploïdie in de *in vitro* Chinese-hamsterovariumassay in afwezigheid van metabolische activering. MHD was negatief in de Ames-test, 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 was de vruchtbaarheid in beide geslachten onaangetast door oxcarbazepine bij orale doses tot 150 mg/kg/dag, waarbij geen sprake is van een veiligheidsmarge. Verstoring van het oestrum en verlaagde aantal corpora lutea, innestelingen en levende embryo's werden waargenomen bij vrouwelijke dieren voor MHD bij doses die vergelijkbaar zijn met die bij mensen (zie rubriek 4.6).
Bij standaard reproductietoxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren en konijnen werden effecten waargenomen zoals verhoging van de incidentie van embryo-foetusmortaliteit en/of lichte vertraging van de antenatale en/of postnatale groei van de nakomelingen bij maternaal toxische doses. Er was een stijging van foetusmisvormingen bij ratten in een van de acht embryo-foetustoxiciteitsonderzoeken, die werden uitgevoerd met oxcarbazepine of MHD, met doses die ook maternale toxiciteit veroorzaakten (zie rubriek 4.6).

Carcinogeniciteit
In de carcinogeniteitsstudies werden lever- (rat en muis), testiculaire en granulaire cel-tumoren van de vrouwelijke genitale tractus (rat) geïnduceerd bij behandelde dieren. Het voorkomen van levertumoren was hoogst waarschijnlijk een gevolg van de inductie van microsomale leverenzymen. Een inducerend effect, hoewel het niet kan uitgesloten worden, is zwak of afwezig bij patiënten behandeld met Trileptal. Testiculaire tumoren kunnen geïnduceerd geweest zijn door verhoogde concentraties van het luteïniserend hormoon. Gezien de afwezigheid van een dergelijke verhoging bij mensen worden deze tumoren als zonder verder klinisch belang beschouwd. Een dosis-afhankelijke stijging van de incidentie van granulaire celtumoren van de vrouwelijke genitale tractus (uterus en vagina) werd waargenomen in de carcinogeniciteitsstudie bij ratten met MHD. Deze effecten traden op aan blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de geanticipeerde klinische blootstelling. Het mechanisme voor de ontwikkeling van deze tumoren is nog niet volledig verklaard, maar zou verband kunnen houden met ratspecifieke, verhoogde estradiolconcentraties. De klinische relevantie van deze tumoren is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: colloïdaal anhydrisch silicium, microkristallijne cellulose, hypromellose, crospovidone, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, talk, titaniumdioxide (E 171).
300 mg tabletomhulling: macrogol 8000, geel ijzeroxide (E 172).
600 mg tablet omhulling: macrogol 4000, rood ijzeroxide (E 172), zwart ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking met 10 tabletten. PVC/PE/PVDC met aluminiumfolie.
Tabletten 300 mg: verpakking met 30, 50, 100, 200 en/of 500 filmomhulde tabletten.
Tabletten 600 mg: verpakking met 30, 50, 100, 200 en/of 500 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Novartis Pharma NV, Koutervеldstraat 2, B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE209002
BE209011

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2000
Datum van laatste verlenging: 26 oktober 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van herziening van de tekst: 18.05.2026
B. Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026