

Oxcarbazepine

Synoniemen

Trileptal, 10-Hydroxycarbazepine, Monohydroxy-carbazepine, MHD

Laatst bijgewerkt:

zondag 19 oktober 2014 16:28:00

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor: doelgroepen: volwassenen en kinderen

Monstermateriaal: bepaling in plasma of serum

Afnametijdstip: dalspiegel

Bewaarcondities: plasma of serum bewaren 1 week in de koelkast (2 - 8°C).
4 weken in de diepvries (- 20 °C)

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium/Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie: Referentiewaarde:
monohydroxy-carbazepine metaboliet: 7 – 35 mg/L (er is geen duidelijke concentratie-effect relatie)

Toxische concentraties:
monohydroxy-carbazepine metaboliet: > 50 mg/L

Inleiding

Oxcarbazepine (OXC) is uitsluitend geregistreerd en wordt hoofdzakelijk toegepast als anti-epilepticum.^{1, 2} Het betreft een prodrug die snel en bijna volledig wordt gereduceerd door een cytosol arylketon reductase tot de actieve metaboliet monohydroxy-carbazepine (MHD).

Doseringsrichtlijnen

<i>Volwassenen</i>	
Aanvangsdosering:	600 mg/dag in 2 doses
Onderhoudsdosering:	max 2400 mg/dag in 2 doses
<i>Kinderen³</i>	
1 mnd – 2 jaar*:	35-60 mg/kg/dag in 2-3 doses
2 – 10 jaar*:	15-35 mg/kg/dag in 2-3 doses
10 – 18 jaar*:	12-20 mg/kg/dag in 2-3 doses
<i>*dosis na staken carbamazepine</i>	

<i>Nierfunctiestoornissen</i> Cl _{CR} 10-30 ml/mi Aanvangsdosering: Onderhoudsdosering:	300 mg/dag in 2 doses langzamer optitreren
---	---

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

De eerste spiegelafname kan plaatsvinden vanaf 2 - 3 dagen na start van de therapie ('steady state').¹

Interpretatie resultaten

Hoewel in een enkele studie eveneens de OXC concentratie werd vermeld, dient ten behoeve van TDM de serumconcentratie van de actieve metaboliet te worden bepaald vanwege de bijna volledige en snelle omzetting van OXC naar MHD.

Er is een duidelijke correlatie tussen de toegediende dosis OXC en de concentratie MHD bevestigd in klinische studies. Tijdens 'steady-state' vertoont MHD lineaire kinetiek met een proportionele dosis-concentratie relatie binnen de therapeutische doseringsrange van 300 tot 2400 mg/dag.^{4,5,6}

Een MHD spiegel-effect relatie is vooralsnog echter onduidelijk. Volgens enkele registratiestudies blijkt een correlatie te bestaan tussen het optreden van epileptische aanvallen, de dosering en de dalspiegel. Helaas worden de gemeten serum C_{min} concentraties in deze referentie niet getoond.⁷ In farmacokinetische studies werden hogere serumconcentraties MHD wel geassocieerd met een grotere vermindering van insulaten.^{5,6} De therapeutische range is echter zeer breed en vertoont overlap met concentraties gevonden in 'non-responders'.⁸⁻¹⁰ Daarnaast is eveneens een overlap tussen therapeutische en toxische concentraties gedocumenteerd. Dit heeft tot gevolg dat de geadviseerde therapeutische ranges sterk uiteen lopen in verscheidene gepubliceerde studies. De minimale concentratie varieert tussen 3 en 15 mg/L terwijl de voorgestelde therapeutische bovengrens tussen 20 en 50 mg/L ligt.^{8,9,11}

De in deze monografie voorgestelde referentiewaarde van 7 tot 35 mg/L MHD vertegenwoordigt de mediaan van zowel ondergrens als bovengrens van bovengenoemde studies.

Tegenstrijdige studieresultaten zijn gepubliceerd over de correlatie tussen het optreden van bijwerkingen en de MHD serumconcentratie. Hoewel Barcs *et al.* aantoonde dat bijwerkingen frequenter optraden naarmate hogere MHD concentraties werden gemeten (35 - 40 mg/L), werd in de studie van Sachdeo *et al.* geen duidelijke correlatie gevonden.^{5,6} In de eerstgenoemde studie ondervond echter het merendeel van de patiënten een bijwerking en de incidentie in de placebogroep bedroeg reeds 76,3%.⁶

Gezien deze beperkingen is het niet raadzaam om routinematig TDM van OXC en MHD uit te voeren. In specifieke situaties kan TDM echter wel een bijdrage leveren aan het optimaliseren van de therapie, namelijk bij:

- verdenking van therapieontrouw
- onvoldoende effect (onderscheid tussen lage serumconcentratie en non-respons)
- vermoeden van overdosering (concentratie-gerelateerde toxiciteit) o.a. bij nierfunctiestoornissen
- optimalisatie van therapie bij (extreem) jonge of oude patiënten
- spiegelcontrole tijdens zwangerschap
- spiegelcontrole bij starten/staken van interacterende geneesmiddelen

Bij het uitvoeren van spiegelcontrole tijdens zwangerschap en controle op het effect van middelen die de serumconcentratie van OXC en MHD kunnen beïnvloeden, is het nuttig om een individueel vastgestelde effectieve uitgangswaarde te weten.

Toxiciteit

Incidentele gevallen van overdosering zijn gedocumenteerd. De maximaal ingenomen dosis bedroeg ongeveer 42 g*.¹² Alle patiënten herstelden na symptomatische behandeling. Symptomen waren bradycardie, hypotensie, tinnitus, vertigo, diplopie, slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, hyperkinesie, ataxie, nystagmus en hyponatriëmie. Hyponatriëmie kan leiden tot insulaten en coma.^{1,12}

Er bestaat geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Een van de patiënten waarbij een overdosis gedocumenteerd werd, is behandeld voor optreden van hyponatriëmie. Het verwijderen van OXC middels maagspoelen en/of inactivatie door toediening van actieve koolstof dient te worden overwogen. (Hemo)dialyse lijkt niet zinvol te zijn bij (ernstige) overdoseringen (zie onder). Monitor vitale en mentale functies, serum electrolyten, nierfunctie en leverenzymen bij symptomatische patiënten.^{1,12}

* Dit betreft een afwijkende hoeveelheid ten opzichte van de in registratieteksten genoemde maximaal ingenomen hoeveelheid van 24 g.^{1,2} Uit de gepubliceerde case report bleek bij deze patiënt, met een mengintoxicatie van OXC met benazepril, hydrochloorthiazide en alcohol, hemodialyse gedurende 4 uur zijn toegepast (~6 uur na vermoed tijdstip van inname). De MHD concentratie bij aanvang van de dialyse bedroeg 65,45 µg/ml en de hierop volgend berekende halfwaardetijd was 8 uur.

De OXD en MHD concentraties in het dialysaat bevatten slechts 1,9 % van de ingenomen hoeveelheid. De berekende MHD klaring door dialyse bedroeg 0,53 ml/min, wat 32 maal lager is dan de gemiddelde renale MHD klaring. De auteurs concludeerden hiertoe dat, ondanks de relatief lage eiwitbinding, hemodialyse de eliminatie van OXC en MHD niet versneld en het geen zinvolle strategie bleek na (ernstige) OXC intoxicatie.¹³

Achtergrondinformatie

Absorptie

OXC wordt na inname bijna volledig geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. De maximale concentratie MHD wordt na 4,5 uur bereikt. Voedsel heeft geen effect op de absorptiesnelheid en de mate van absorptie van OXC.¹

Distributie

Het schijnbaar verdelingsvolume van MHD is 49 liter.¹ Eiwitbinding (voornamelijk albumine) van MHD ligt in de range van 30 tot 40% en lijkt niet te worden beïnvloed door toegediende dosering, serumconcentratie of geneesmiddelen met interactiepotentie.⁴ De concentratie MHD in erythrocyten is 40-80% hoger dan in plasma.¹⁴

Biotransformatie en eliminatie

OXC wordt snel gemetaboliseerd tot MHD. Twee tot 8 % OXC wordt in urine als conjugaat uitgescheiden en voor 80% als MHD. Minder dan 1% OXC wordt onveranderd uitgescheiden met de urine.¹ Een klein gedeelte (10-20%) van MHD wordt in de lever geconjugeerd of gehydroxyleerd tot het inactieve 10,11-dihydroxy-carbazepine.¹¹ Deze laatste metaboliet bestaat uit 2 stereo isomeren, waarvan de trans vorm overheerst.¹⁵

MHD wordt voor 96 % renaal geklaard in onveranderde of geconjugeerde vorm. Slechts 2-6% wordt als 10,11-dihydroxy-carbazepine met de urine uitgescheiden.¹⁴

In tegenstelling tot carbamazepine treedt bij gebruik van OXC geen auto-inductie op.¹⁶

Oxcabazepine wordt snel uit het plasma verwijderd, met een halfwaardetijd van ongeveer 1,3 tot 2,3 uur. Daarentegen is de plasmahalfwaardetijd van MHD gemiddeld $9,3 \pm 1,8$ uur.¹⁷

Bijwerkingen

Aangezien bij metabolisatie van OXC geen epoxide wordt gevormd, werd gehypothetiseerd dat OXC een gunstiger bijwerkingenprofiel heeft ten opzichte van carbamazepine.

Uit enkele studies blijkt dat OXC een beter tolerantieprofiel heeft ten opzichte van carbamazepine. Met name huiduitslag en bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel zouden minder vaak voorkomen bij OXC gebruikers.^{12,18} Hyponatriëmie werd daarentegen frequenter gemeld bij OXC gebruik in vergelijking met carbamazepine therapie. In een recente meta-analyse werd echter geen verschil in de frequentie van bijwerkingen of geneesmiddelgerelateerd staken van therapie aangetoond tussen beide middelen.¹⁹

OXC wordt vooralsnog voornamelijk toegepast als vervanging van carbamazepine bij allergische reacties ten gevolge van carbamazepine.¹⁸

Kinderen

Verschillen in de verhouding van lichaamssamenstelling, ontogeniciteit van leverenzymen, orgaanfuncties (nieren, lever) en gastro-intestinale ontwikkeling zijn bekende factoren die het berekenen van een effectieve en veilige dosering voor patiënten < 18 jaar bemoeilijken. Uit verschillende registratiestudies bij kinderen is gebleken dat de MHD klaring, gecorrigeerd voor gewicht, afneemt naarmate de leeftijd en het gewicht toenemen. De gewichtsgecorrigeerde klaring bij kinderen van 2 - 4 jaar is 80 % hoger (Cl 0,083 L/kg/u) dan die van volwassenen en voor kinderen van 4 - 12 jaar valt deze klaring 40 % hoger uit (Cl 0,060 L/kg/u). Indien een gelijke dosering, gecorrigeerd voor gewicht, wordt gegeven aan deze populaties, is de geschatte MHD blootstelling respectievelijk ongeveer 50 % en eenderde lager dan die van volwassenen.^{2,20} Voor het bereiken van gelijke serumconcentraties MHD dienen kinderen dus een hogere gewichtsgecorrigeerde dosering te krijgen. Vanaf 13 jaar is de klaring naar verwachting gelijk aan die van volwassenen. Men dient er echter beducht op te zijn dat een gelijke PK blootstelling niet altijd leidt tot eenzelfde effectiviteits- en veiligheidsprofiel in kinderen.

Ouderen

Met een gewijzigde PK-PD dient eveneens in de oudere populatie (60 – 82 jaar) rekening te worden gehouden. De C_{max} en AUC zijn in deze populatie juist 30 – 60 % hoger gebleken, wat direct in verband werd gebracht met een leeftijdsafhankelijke verminderde creatinineklaring.¹² Voor dosisaanpassingen bij ouderen wordt, indien van toepassing, verwezen naar de doseringsrichtlijn bij nierfunctiestoornissen (zie Inleiding). Naast een verminderde nierfunctie dragen mogelijk verscheidene andere factoren eveneens bij aan een gewijzigde PK-PD. Hierbij kan men denken aan onder andere polyfarmacie, andere onderliggende ziekten, een veranderde verhouding lichaamssamenstelling (o.a. waterdistributie), veranderingen op receptorniveau en een verhoogde of juist verlaagde gevoeligheid voor geneesmiddelen.

Nierfunctiestoornissen

Er bestaat een lineair verband tussen creatinineklaring en renale klaring van MHD. Bij nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) neemt de eliminatiehalfwaardetijd van MHD toe tot 16 - 19 uur en verdubbelt de AUC.

Zwangerschap

Tijdens zwangerschap kan de serumconcentratie van MHD tot 50 % afnemen ($n=5$), wat wordt toegeschreven aan een snellere metabole klaring. Postpartum bleek de serumconcentratie weer significant toe te nemen ten opzichte van de spiegel bepaald in het derde trimester.²¹ Deze resultaten zijn bevestigd in een andere studie, waarbij een MHD afname van 36 % in het derde trimester is gevonden. Tevens bleek in deze studie dat de serumconcentratie postpartum weer normaliseert tot het niveau van voor de zwangerschap.²²

Lactatie

MHD gaat over in borstvoeding, waarbij de concentratie MHD die teruggevonden wordt in moedermelk 50 % van de MHD concentratie van de moeder bedraagt.²³

Interacties

Het enzyminducerend vermogen van OXC is geringer dan carbamazepine.²⁴ Bij het switchen van carbamazepine naar oxcarbazepine dient men hiertoe beducht te zijn op het deels wegvallen van de hepatische enzyminductie. Uit studies blijkt dit mogelijk relevant voor de serumconcentraties van clozapine, haloperidol, chlorpromazine en citalopram (verhoging van 50 – 200 %).²⁵

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Aantal deelnemers (n)	OXC dosis (mg/dag)	Effect op MHD concentratie		Effect op gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	
			Cmax	AUC	Cmax	AUC
<i>Overige anti-epileptica</i>						
Carbamazepine 400-2000 mg/d ²⁶	12 ^a	900		\$ 35 %		\$ 9 %
Lamotrigine 6,5-1000 mg/d ²⁷	14 ^a	2057 (gemid)			\$ 29 %	
Fenobarbital 100-150 mg/d ²⁸	8 ^c	600	\$ 20 %	\$ 25 %		
Fenobarbital 121 mg/d (gemid) ²⁹	7 ^a	1309 (gemid)	\$ 27 % Cmin			
Fenytoïne 285 mg/d (gemid) ²⁹	11 ^a	1309 (gemid)	\$ 29 % Cmin			
<i>Hepatische enzym inhiberende geneesmiddelen</i>						
Viloxazine 200 mg/d ³⁰	6 ^a	1500 (gemid)	# 11 %			
<i>Overige geneesmiddelen</i>						
Ethinylestradiol 50 µg/d ³¹	22 ^b	1200			\$ 35 %	\$ 47 %
Ethinylestradiol 30-40 µg/d ³²	10 ^b	900			\$ 25 %	\$ 47 %
Levonorgestrel 250 µg/d ³¹	22 ^b	1200			\$ 25 %	\$ 47 %
Levonorgestrel 50-125 µg/d ³²	10 ^b	900			\$ 7 %	\$ 36 %
Felodipine 10 mg/d ³³	7 ^b	900			\$ 34 %	\$ 28 %

a = epilepsiepatiënten, b = gezonde vrijwilligers, c = epilepsiepatiënten met gezonde vrijwilligers als controlegroep.

[Tabel volgens Wellington *et al.*, waar nodig gecorrigeerd en aangevuld]²⁵

PK parameters

	F (%)	Cl (ml/min)	Vd (L/kg)	Tmax (u) 1 ^e dosis	Tmax (u) SS	t½ (u)*	Eiwit-binding (%)
<i>Volwassenen</i>							
OXC	>95	-	-	4,5	n/a	2 [1-5]	67 [50-70]
MHD	-	22 [10-36]	0,3-0,8	6 [4-12]	2-4	9,3 [7-20]	40 [35-50]

* Tov volwassenen korter bij kinderen (5 – 9 u) en juist langer bij ouderen (19 – 35 u) en patiënten met nierfunctiestoornis (16 - 19 u). Mede afhankelijk van co-medicatie.

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de Productkenmerken: Trileptal (oxcarbazepine). 2009
2. US Food and Drug Administration. Official Drug Label: Trileptal (oxcarbazepine). 2009
3. Het Kinderformularium. NKFK. (www.kinderformularium.nl) (<http://www.kinderformularium.nl/>)

4. Gonzalez-Esquivel DF, Ortega-Gavilan M, cantara-Lopez G, Jung-Cook H. Plasma level monitoring of oxcarbazepine in epileptic patients. *Arch Med Res* 2000;31:202-5.
5. Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S et al. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001;57:864-71.
6. Barcs G, Walker EB, Elger CE et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1597-607.
7. US Food and Drug Administration. Medical Review. 2000 2.)
8. Van Parys JA, Meinardi H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res* 1994;19:79-85.
9. Borusiak P., Korn-Merker E., Holert N., Boenigk H.E. Oxcarbazepine in treatment of childhood epilepsy: a survey of 46 children and adolescents. *J Epilepsy* 1998;11:355-60.
10. Friis ML, Kristensen O, Boas J et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87:224-7.
11. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002;24:91-103.
12. Micromedex. Drugdex Evaluation - Oxcarbazepine. 2011. Thomson Inc. 21-12-2010.
Ref Type: Serial (Book, Monograph).
13. Furnalut M, Franseschi L, Poz D, Silvestri L, Pecorari M. Acute oxcarbazepine, benazepril, and hydrochlorothiazide overdose with alcohol. *Ther Drug Monit* 2006;28:267-8.
14. Theisohn M, Heimann G. Dispositions of the antiepileptic oxcarbazepine and its metabolites in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:545-551.
15. Schütz H, Feldmann K.F, Faigle W. The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica* 1986;16:769-778.
16. Larkin JG, McKee PJ, Forrest G et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:65-71.
17. 1b tekst Trileptal® (oxcarbazepine) 150 mg, filmomhulde tabletten 300 mg, filmomhulde tabletten 600 mg. Novartis Pharma B.V. 19 oktober 2009 (DK/H/0168/001-003/R/002).
18. KNMP Kennisbank. Informatorium Medicamentorum - Oxcarbazepine. 2011. 21-12-2010.
19. Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006453.
20. Sallas WM, Milosavljev S, D'Souza J, Hossain M. Pharmacokinetic drug interactions in children taking oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:138-49.
21. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006;47:504-9.
22. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67:1497-9.
23. Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Exper Opin Pharmacother* 2002;3:59-71.
24. Andreasen AH, Brosen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia* 2007;48:490-6.
25. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001;15:137-63.
26. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27-32.
27. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999;21:175-81.
28. Tartara A, Galimberti CA, Manni R et al. The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:366-8.
29. Armijo JA, Vega-Gil N, Shusharian M, Adin J, Herranz JL. 10-Hydroxycarbazepine serum concentration-to-oxcarbazepine dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2005;27:199-204.
30. Pisani F, Fazio A, Oteri G et al. Effects of the antidepressant drug viloxazine on oxcarbazepine and its hydroxylated metabolites in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1994;90:130-2.
31. Fattore C, Cipolla G, Gatti G et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999;40:783-7.
32. Klosterskov JP, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992;33:1149-52.
33. Zaccara G, Gangemi PF, Bendoni L, Menge GP, Schwabe S, Monza GC. Influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Ther Drug Monit* 1993;15:39-42.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: M.R.B.S. Crombag, apotheker en Y.A. Bijleveld, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juni 2011.

Bijlage

Revisie

