

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eskazole 400 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg albendazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: de tabletten bevatten lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn lichtoranje van kleur, met aan een zijde een breukstreep. Aan de andere zijde zijn de tabletten gemerkt met "ALB 400".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eskazole kan worden gebruikt voor de behandeling van hydatide-cysten veroorzaakt door **Echinococcus granulosus** of **E. multilocularis**. Het kan worden gebruikt als medicinale therapie bij patiënten bij wie operatie onmogelijk is. Tevens kan het worden gebruikt als pre- of postoperatieve toevoeging bij chirurgische ingrepen (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

De dagelijkse dosis Eskazole bedraagt tweemaal daags 1 tablet.

De duur van één kuur bedraagt 28 dagen. De therapie moet 14 dagen worden gestaakt alvorens met een nieuwe kuur mag worden begonnen. Het maximale aantal kuren mag niet meer dan drie zijn.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 60 kg is de dosis 15 mg/kg per dag, verdeeld over twee doses. De dosis dient afgerond te worden naar het dichtstbijzijnde veelvoud van 200 mg (halve tablet). De maximale dosering is 800 mg Eskazole per dag, verdeeld over twee giften.

- Inoperabele en multipele cysten

Maximaal 3 kuren van 28 dagen. Als er tijdens de drie kuren geen tekenen zijn dat de behandeling effect heeft (verdwijning of vermindering van de cyste, verandering in het röntgenbeeld of dichtheid van echogram/CT-scan of membraanscheiding) is het niet waarschijnlijk dat verdere behandeling nog effect zal hebben.

Met botcysten of cysten in het hart of het centrale zenuwstelsel is tot nu toe slechts beperkte ervaring opgedaan.

- Pre-operatief

De dagelijkse dosering bedraagt tweemaal daags 1 tablet bij de maaltijd. Twee kuren van 28 dagen moeten worden gegeven vóór de operatie. Tussen de twee kuren van 28 dagen dient een medicatievrije periode van twee weken ingelast te worden. Als operatief ingrijpen noodzakelijk is voordat de twee kuren voltooid zijn, moet Eskazole zo lang mogelijk worden gegeven, echter nooit langer dan 28 dagen.

- Peri- en postoperatief

Als alleen een korte pre-operatieve kuur met Eskazole gegeven is, en wanneer onmiddellijke operatie noodzakelijk is, geeft men twee 28-daagse kuren, met een medicatievrije periode van 2 weken tussen beide kuren na de operatie. Ook wanneer na pre-operatieve behandeling de cysten nog activiteit vertonen of wanneer lekkage is opgetreden, moet een volledige behandeling van 2 kuren worden gegeven.

Gebruik bij ouderen

Er is weinig ervaring met het gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er zijn aanwijzingen dat een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk is. In het geval dat er sprake is van een verminderde leverfunctie, moet bij ouderen voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van albendazol (zie verderop in deze rubriek: “Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie” en rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Eskazole wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

De aanbevolen dagdosis voor kinderen ouder dan 6 jaar is 15 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 2 doses. De dosis dient afgerond te worden naar het dichtstbijzijnde veelvoud van 200 mg (halve tablet). Dit betekent voor een kind met een lichaamsgewicht van 20 kg dat de aanbevolen dosering is: 2 maal daags 200 mg (een halve tablet) in te nemen bij de maaltijd.

Om problemen met het doorslikken van de tabletten te voorkomen, kan de halve tablet desgewenst worden fijn gemaakt of gekauwd en worden ingenomen met een flinke slok water.

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

Renale klaring van albendazol en de voornaamste metaboliet albendazolsulfoxide is verwaarloosbaar. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is daarom geen aanpassing van de dosering nodig. Toch dienen patiënten met ernstig verminderde nierfunctie goed te worden gecontroleerd.

Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie

Albendazol wordt snel gemetaboliseerd door de lever tot de voornaamste farmacologisch actieve metaboliet albendazolsulfoxide. Daarom kan verwacht worden dat een verminderde leverfunctie een duidelijk effect heeft op de farmacokinetiek van albendazolsulfoxide. Patiënten die vóór behandeling met albendazol afwijkende leverfunctiewaarden (transaminasen) hebben, dienen goed te worden gecontroleerd. De behandeling dient te worden stopgezet wanneer de leverenzymwaarden significant toenemen of wanneer het bloedbeeld klinisch significant verslechtert (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De dagelijkse dosis Eskazole dient te worden ingenomen bij de maaltijd met een flinke slok water. Bij slikproblemen kunnen de tabletten worden gekauwd of fijngemaakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat Eskazole bij ongeveer 16% van de patiënten een lichte tot matige stijging van de leverenzymen teweeg brengt. Na staken van de behandeling trad normalisatie op. Daarom moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd voor de aanvang van elke kuur en om de twee weken tijdens de behandeling.

Indien een significante stijging wordt gevonden (meer dan twee maal de normale bovengrens) moet de behandeling worden gestaakt. Met de therapie mag opnieuw begonnen worden als de leverenzymwaarden tot de normale waarden zijn teruggekeerd. Patiënten dienen goed te worden gecontroleerd op herhaling van de verhoogde leverenzymwaarden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Eskazole door patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Eskazole kan beenmergremming veroorzaken en daarom dient het bloedbeeld te worden bepaald aan het begin en tijdens elke behandelingscyclus van 28 dagen. Patiënten met leveraandoeningen, waaronder hepatische echinokokkose, blijken vatbaarder te zijn voor beenmergremming leidend tot pancytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en leukopenie, waardoor het bloedbeeld van deze patiënten extra zorgvuldig dient te worden gecontroleerd.

De behandeling met Eskazole dient te worden stopgezet wanneer de leverenzymwaarden significant toenemen of wanneer het totaal aantal bloedcellen klinisch significant afneemt (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Als deze afname gering is en niet progressief, kan de behandeling worden voortgezet. De therapeutische breedte van albendazol is klein en kan worden geschat op een factor 3. De geadviseerde hoogte van de dosering en de geadviseerde behandelingsduur dienen niet te worden overschreden om een chronische overdosering te voorkomen.

Om toediening van albendazol vroeg in de zwangerschap te vermijden, wordt aangeraden dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd alleen na een negatieve zwangerschapstest met albendazol behandeld worden (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Deze test moet minstens één keer voor de volgende kuur herhaald worden.

Verder dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling en tot een maand na afloop van de behandeling.

Hulpstoffen

Eskazole bevat lactose; patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De plasmaconcentratie van albendazolsulfoxide kan worden verlaagd of verhoogd door gelijktijdige toediening van albendazol met andere geneesmiddelen. In alle gevallen is de klinische significantie hiervan niet bekend.

- cimetidine: gelijktijdige toediening van cimetidine (10 mg/kg tweemaal daags) en albendazol (20 mg/kg) bij 6 gezonde vrijwilligers, resulteerde in een afname van C_{max} en de $AUC_{(0-24 \text{ uur})}$ van albendazolsulfoxide met gemiddeld 52% en 28%, respectievelijk. Echter de eliminatiehalfwaardetijd van albendazolsulfoxide nam ongeveer 2,5 maal toe, hetgeen duidt op een verminderde omzetting van albendazolsulfoxide.
- dexamethason: gelijktijdige toediening van dexamethason (8 mg/kg) en albendazol (15 mg/kg/dag) bij 8 patiënten met neurocysticercose resulteerde in een toename van de albendazolsulfoxide steady-state dalconcentraties met ongeveer 56%. Bij gelijktijdig gebruik wordt aanbevolen de patiënten goed te controleren.
- praziquantel: bij gezonde vrijwilligers waren C_{max} en de $AUC_{(0-\infty)}$ van albendazolsulfoxide (bij gelijktijdige inname van albendazol met praziquantel en voedsel) gemiddeld met respectievelijk 37% en 49% toegenomen. Deze toename was sterk variabel. In een recente studie bij 20 kinderen (van 7 tot 11 jaar) met intestinale giardiasis was geen effect te zien op de farmacokinetiek van albendazolsulfoxide wanneer 400 mg albendazol ingenomen werd met voedsel al dan niet samen met of zonder praziquantel (20 mg/kg). Bij gelijktijdig gebruik wordt aanbevolen de patiënten goed te controleren.
- ritonavir, fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital kunnen de plasmaspiegels verlagen van de actieve metaboliet van albendazol, albendazolsulfoxide. De klinische relevantie hiervan is onbekend, maar zou kunnen leiden tot verminderde werkzaamheid, in het bijzonder bij de behandeling van systemische helminthische infecties. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op werkzaamheid en kunnen alternatieve dosisschema's of therapieën nodig hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van albendazol bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico hiervan voor de mens is onbekend. Albendazol dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of albendazol of zijn metabolieten worden uitgescheiden in moedermelk. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij mensen of dieren over het geven van borstvoeding. Eskazole moet dus niet worden gebruikt gedurende het geven van borstvoeding, tenzij het voordeel van het geven van borstvoeding groter is dan het mogelijke risico voor de zuigeling.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een invloed op de rijvaardigheid lijkt niet waarschijnlijk. Duizeligheid is echter als bijwerking gemeld, hiermee moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en
 Zeer zelden ($< 1/10.000$)
 Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: leukopenie
 Zeer zelden: pancytopenie, aplastische anemie, agranulocytose
 Patiënten met leveraandoeningen, waaronder hepatische echinokokkose, lijken vatbaarder te zijn voor beenmergremming (zie ook rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag, pruritus en urticaria

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn
 Vaak: duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: gastro-intestinale klachten (buikpijn, misselijkheid, braken)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: licht tot matig verhoogde leverenzymwaarden
 Soms: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: reversibele alopecia (dunner haar en matige haaruitval)
 Zeer zelden: erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: koorts

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over de symptomen bij overdosering. Een specifiek antidotum is niet bekend. Symptomatische behandeling en algemene ondersteunende maatregelen kunnen worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anthelminthica, ATC-code: P01CA03

Werkingsmechanisme

Albendazol is een benzimidazolcarbamaat met anthelminthische en antiprotozoaire activiteit en kan worden gebruikt voor de behandeling van hydatide-cysten veroorzaakt door **Echinococcus granulosus** of **E. multilocularis**. Albendazol heeft een larvicide, ovide en vermicidewerkzaamheid. Het interfereert met de cellulaire tubulinevorming in de darm van wormen door specifiek te binden aan tubuline, hetgeen leidt tot ultrastructurele degeneratieve veranderingen in de darm. Hierdoor worden de glucoseopname en de spijsverteringsfuncties van de worm dusdanig verstoord, dat een autolytisch proces in gang wordt gezet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit bij de behandeling van cysten ten gevolge van *E. multilocularis* is wellicht minder dan bij de behandeling van cysten veroorzaakt door *E. granulosus*. Albendazol is het meest werkzaam bij de behandeling van lever-, long- en peritoneale cysten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale absorptie is minder dan 5%. De lage wateroplosbaarheid van albendazol draagt waarschijnlijk bij aan de slechte absorptie vanuit het maag-darmkanaal. Indien albendazol gelijktijdig wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd, zijn de plasmaspiegels van de actieve metaboliet albendazolsulfoxide significant verhoogd.

Albendazol ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme in lever en darm en wordt snel omgezet tot de farmacologisch actieve sulfoxidemetaboliet voordat het in de systemische circulatie komt.

Distributie

De bereikte concentraties van onveranderd albendazol zijn verwaarloosbaar. De farmacologisch actieve metaboliet, albendazolsulfoxide, bereikt plasmaconcentraties van 1,6 - 6 µmol/l, indien 400 mg albendazol oraal werd ingenomen bij het ontbijt.

Albendazolsulfoxide is voor 70% eiwitgebonden en is wijd verspreid in het lichaam. Het is aangetroffen in urine, gal, lever, cystewand, cysteus vocht en cerebrospinaal vocht (CSV). De concentraties van albendazolsulfoxide in plasma waren 2 tot 10 respectievelijk 2 tot 4 maal zo hoog als de gelijktijdig bepaalde concentraties in cysteus vocht en in CSV.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt albendazol gemetaboliseerd tot (R+)albendazolsulfoxide door microsomaal flavin mono-oxygenase en tot (R-)albendazolsulfoxide door CYP3A4. Albendazolsulfoxide, de farmacologische actieve metaboliet, wordt verder omgezet in albendazolsulfon door CYP3A4.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van albendazolsulfoxide bedraagt ongeveer 8½ uur.

Albendazolsulfoxide en de metabolieten ervan worden voornamelijk uitgescheiden via de gal. Slechts een klein deel wordt in de urine aangetroffen.

De uitscheiding uit de cysten duurt enkele weken.

Bij kinderen:

Na eenmalige inname van 200 tot 300 mg (ongeveer 10 mg/kg) albendazol bij 5 kinderen met hydatide-cysten, in leeftijd variërend van 6 tot 13 jaar (3 kinderen namen albendazol in op een nuchtere maag, 2 kinderen namen albendazol in bij de maaltijd), was de albendazolsulfoxide farmacokinetiek vergelijkbaar aan die bij volwassenen (na inname bij de maaltijd).

Bij ouderen:

Er zijn geen studies gedaan naar het effect van leeftijd op de albendazolsulfoxide farmacokinetiek. Gegevens van 26 patiënten met hydatide-cysten in de leeftijd tot 79 jaar wijzen op een farmacokinetiek die vergelijkbaar is met de farmacokinetiek bij gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten met verminderde leverfunctie:

De farmacokinetiek van albendazol bij patiënten met verminderde leverfunctie is niet onderzocht. Albendazol wordt snel gemetaboliseerd door de lever tot de primaire, farmacologisch actieve metaboliet albendazolsulfoxide. Daarom kan een verminderde leverfunctie significant effect hebben op de farmacokinetiek van albendazolsulfoxide (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij patiënten met galwegobstructies is een 6-voudige toename in de AUC en een 3-voudige toename in de eliminatiehalfwaardetijd waargenomen.

Bij patiënten met verminderde nierfunctie:

De farmacokinetiek van albendazol bij patiënten met verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Renale klaring van albendazol en de primaire farmacologische metaboliet albendazolsulfoxide is verwaarloosbaar. Het is daarom onwaarschijnlijk dat een verminderde nierfunctie effect heeft op de klaring van deze beide verbindingen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij ratten en konijnen is albendazol teratogeen en embryotoxisch gebleken. Hoewel de doseringen waarbij teratogeniciteit optrad lager waren dan de aanbevolen therapeutische dosering bij mensen, was de blootstelling bij ratten hoger dan bij mensen vanwege een grotere orale biologische beschikbaarheid (20-30% bij de rat en minder dan 5% bij de mens). Wanneer albendazol wordt ingenomen met een vetrijk dieet kan de biologische beschikbaarheid bij de mens die van het teratogene niveau bij de rat benaderen.

Beide Ames testen (geactiveerd en niet-geactiveerd) leverden geen aanwijzingen op van mutageniciteit en genotoxiciteit. Ook in vivo testen leverden geen aanwijzingen op van mutageniciteit en genotoxiciteit. Langdurige toxicologische studies bij ratten en muizen met dagelijkse doses tot 30 maal de aanbevolen therapeutische dosering gaven geen aanwijzing van tumoren ten gevolge van de toediening van albendazol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose
microkristallijne cellulose (E460)
maïzetmeel
croscarmellose natrium (E468)
povidon K30 (E1201)
natriumlaurylsulfaat
zonnegeel (E110)
saccharinenatrium (E954)

magnesiumstearaat (E470B)

Smaakstoffen: vanille, sinaasappel en passievrucht

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

Bewaar de tabletten in de originele tablettencontainer ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen (PP) tablettencontainer met polyethyleen (PE) deksel met 60 tabletten.

PVC/PVDC/Alu blisterverpakking met 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
030 - 6938100
ninfo@gsk.com

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

RVG 15437

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 november 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Eskazole GDS23 v1.0

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.5, 4.8, 5.1, 6.5, 6.6: 5 augustus 2013