

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbamazepine Mylan 200 mg, tabletten.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carbamazepine Mylan 200 mg, tabletten bevatten per tablet 200 mg carbamazepine.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Epilepsie
  - \* Partiële aanvallen:
    - met een gecompliceerde symptomatologie (psychomotorische aanvallen)
    - met een eenvoudige symptomatologie (Jackson-epilepsie).
  - \* Primaire gegeneraliseerde epilepsie of secundaire gegeneraliseerde aanvallen met een tonisch-clonische component (grand mal).
  - \* Gemengde vormen van deze aanvallen.
- Manie en profylactische therapie bij manisch-depressieve (bipolaire) aandoeningen.
- Alcoholabstinentie-syndroom.
- Idiopathische trigeminusneuralgie en trigeminusneuralgie tengevolge van multiple sclerose; idiopathische neuralgia glossopharyngea.
- Diabetes insipidus centralis.
- Polyurie en polydipsie van neurohormonale oorsprong.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Alvorens te besluiten om tot behandeling over te gaan, dienen patiënten van Han Chinese of Thaise afkomst, indien mogelijk, een screening te ondergaan op HLA-B\*1502, omdat deze allele een sterke voorspeller is voor het risico van het ernstige, met carbamazepine geassocieerde SJS (zie rubriek 4.4).

Bij oudere patiënten moet voorzichtig worden gedoseerd.

##### *Epilepsie:*

De behandeling moet individueel met een lage aanvangsdosis worden begonnen en vervolgens langzaam tot een optimaal werkzame onderhoudsdosering worden verhoogd.

Het volgende doseringsschema geeft alleen maar richtlijnen, die moeten worden aangepast aan de reactie van de patiënt. In het algemeen dient men er naar te streven, met een zo laag mogelijke dosis een optimaal effect te bereiken.

De behandelingsduur is afhankelijk van de ernst en het verloop van de aandoening. Wordt overgegaan van een bestaande medicatie op carbamazepine, dan dient de dosis van het andere anti-epilepticum geleidelijk te worden verminderd.

**Dosis voor volwassenen:**

Men vangt aan met één- of tweemaal daags 200 mg. De dosis moet daarna langzaam worden verhoogd totdat een optimaal effect wordt verkregen (gewoonlijk met 1200 mg per dag, in verdeelde doses).

**Dosis voor kinderen:**

Bij kinderen van 4 jaar of jonger wordt een aanvangsdosering van 20 tot 60 mg per dag aanbevolen, toenemende met 20 tot 60 mg om de andere dag. Voor kinderen ouder dan 4 jaar kan de therapie worden aangevangen met 100 mg per dag, met wekelijkse intervallen toenemend met 100 mg.

Onderhoudsdosering per dag

10-20 mg/kg lichaamsgewicht  
per dag, d.w.z.

Kinderen:

tot	1 jaar	100-200 mg	over de dag
van	1 tot 5 jaar	200-400 mg	verdeeld in
van	5 tot 10 jaar	400-600 mg	gefractio-
van	10 tot 15 jaar	600-1000 mg	neerde doses

*Trigeminusneuralgie:*

De aanvangsdosering van 200-400 mg per dag moet geleidelijk verhoogd worden tot de pijn geheel verdwenen is, meestal bij 3 à 4 maal 200 mg per dag.

Het is bij een deel van de patiënten mogelijk vervolgens die dosis weer geleidelijk te verlagen tot een onderhoudsdosering is verkregen, die nog juist voldoende is om pijnaanvallen te verhinderen.

Bij oudere en bij zeer gevoelige patiënten is een aanvangsdosering van tweemaal daags 100 mg aan te bevelen.

*Alcoholabstinentie-syndroom:*

De gemiddelde dosis is 200 mg driemaal daags.

In ernstige gevallen kan deze dosering gedurende de eerste paar dagen verhoogd worden tot 400 mg driemaal daags.

Bij het begin van de behandeling van ernstige abstinentie verschijnselen dient carbamazepine te worden toegediend in combinatie met sedativa (hypnotica, bijvoorbeeld clomethiazol of chloordiazepoxide).

Na het verdwijnen van het acute stadium dient carbamazepine te worden verstrekt als monotherapie.

*Diabetes insipidus centralis:*

Gemiddelde dosis voor volwassenen: 200 mg twee- à driemaal daags. Bij kinderen moet de dosis overeenkomstig de leeftijd verminderd worden.

*Manie en profylactische therapie bij manisch-depressieve (bipolaire) aandoeningen:*

De dosis bedraagt 200-1600 mg per dag, gewoonlijk 400-600 mg per dag, verdeeld over 2 à 3 doses.

Alvorens te besluiten om tot behandeling over te gaan, dienen patiënten van Han-Chinese of Thaise afkomst, indien mogelijk, een screening te ondergaan op HLA-B\*502, omdat dit allel een sterke voorspeller is voor het risico van het ernstige, met carbamazepine geassocieerde SJS (zie informatie over genetisch testen en huidreacties in rubriek 4.4).

**Wijze van toediening:**

Carbamazepine tabletten moeten tijdens of na de maaltijd met wat vloeistof worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor carbamazepine of voor in chemisch opzicht verwante geneesmiddelen (b.v. tricyclische antidepressiva).
- Atrioventriculair block.
- Beenmergdepressie in de anamnese.
- Acute intermitterende porfyrie in de anamnese.

### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

De therapie met carbamazepine dient uitsluitend onder toezicht van een arts plaats te vinden.

Aan patiënten met een anamnese van hart-, lever- of nierziekten of van hematologische bijwerkingen van andere geneesmiddelen of van onderbrekingen van een behandeling met carbamazepine, dient dit geneesmiddel slechts na een kritische afweging van het nut tegen het risico te worden voorgeschreven; daarna moeten de patiënten zorgvuldig worden bewaakt.

#### Psychiatrische effecten

Men moet rekening houden met de mogelijkheid, dat activering optreedt van een latente psychose of dat bij oudere patiënten verwardheid of agitatie ontstaat.

Het optreden van suïcidale ideevorming en – gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Carbamazepine Mylan niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien zich tekenen van suïcidale ideevorming of – gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

#### Hematologische effecten

Een voorbijgaande of persisterende milde leukopenie en/of trombocytopenie komt af en toe tot frequent voor. Deze effecten zijn echter in de grote meerderheid van de gevallen van voorbijgaande aard of klinisch niet relevant. Daarnaast kan een zeer zelden voorkomende ernstige persisterende leukopenie optreden die kan uitmonden in een agranulocytose.

Voor het begin van de behandeling dienen de uitgangswaarden van het complete bloedbeeld, met inbegrip van trombocyten, en mogelijk reticulocyten en serumijzer, te worden vastgesteld. Hoewel de waarde van regelmatige bloedbeeldcontroles soms wordt betwijfeld, stellen sommige specialisten richtlijnen voor, b.v. gedurende de eerste maand éénmaal per week, daarna gedurende de volgende 5 maanden éénmaal per maand en vervolgens twee- tot viermaal per jaar.

Indien gedurende de behandeling zeer lage of in sterke mate verlaagde aantallen leukocyten of trombocyten waargenomen worden, moeten de patiënt en het complete bloedbeeld zorgvuldig bewaakt worden. De behandeling met carbamazepine moet worden beëindigd indien enig bewijs van een significante beenmergdepressie optreedt.

Het verdient aanbeveling om de patiënten te leren letten op potentiële hematologische

complicaties, alsmede op symptomen van dermatologische of hepatische reacties. Als reacties zoals koorts, een zere keel, uitslag, zweren in de mond, gemakkelijk optredende kwetsuren (blauwe plekken), petechiae, of purpura haemorrhagica optreden, moet de patiënt de arts onmiddellijk waarschuwen.

### Huidreacties

Tijdens behandeling met carbamazepine zijn ernstige en soms fatale huisreacties gemeld, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN) en het Stevens-Johnson syndroom (SJS). Deze reacties komen naar schatting voor bij 1-6 per 10.000 nieuwe gebruikers in landen met hoofdzakelijk een Kaukasische bevolking, maar het risico in sommige Aziatische landen is naar schatting ongeveer 10 keer zo groot.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van huidreacties en hierop zorgvuldig worden gecontroleerd. Het hoogste risico op SJS of TEN loopt men tijdens de eerste weken van de behandeling.

Indien symptomen van SJS of TEN (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag, vaak gepaard gaand met blaren of mucosale laesies) aanwezig zijn, dan dient de behandeling met carbamazepine onmiddellijk te worden gestaakt.

De beste resultaten van behandeling van SJS of TEN worden behaald wanneer de diagnose vroeg wordt gesteld en enig verdacht geneesmiddel onmiddellijk wordt gestaakt. Tijdig staken wordt geassocieerd met een betere prognose.

Als de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van Carbamazepine Mylan 100 mg, tabletten, dan dient de behandeling met dit geneesmiddel in geen geval te worden herstart bij deze patiënt.

Er komen steeds meer aanwijzingen over de rol van verschillende HLA-allelen bij het predisponeren van patiënten voor immuungemedieerde bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

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

HLA-B \* 1502 in individuen van Han-Chinese of Thaise afkomst blijkt sterk geassocieerd te zijn met het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties, bekend als het Stevens-Johnson syndroom (SJS), wanneer behandeld met carbamazepine. De prevalentie van HLA-B \* 1502-dragers onder Han-Chinezen en Thai is ongeveer 10%. Voordat behandeling met carbamazepine wordt gestart, dienen deze mensen waar mogelijk te worden gescreend op dit allel (zie rubriek 4.2). Wanneer de testuitslag bij deze patiënten positief is, dient carbamazepine niet gebruikt te worden tenzij er geen alternatieve therapie voorhanden is. Patiënten waarbij de uitslag voor HLA-B\*1502 negatief is, lopen een klein risico op SJS, hoewel de reacties nog steeds zeer zelden voor kunnen komen.

Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat er bij andere Aziatische bevolkingsgroepen mogelijk ook een verhoogd risico op ernstige carbamazepine gerelateerde TEN/SJS bestaat. Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld meer dan 15% op de Filipijnen en in Maleisië) kan worden overwogen patiënten uit risicopopulaties genetisch te testen op aanwezigheid van HLA-B\*1502.

De prevalentie van het HLA-B\*1502-allel is verwaarloosbaar bij bijvoorbeeld mensen van Europese afkomst, Afrikaanse populaties, de onderzochte Spaanse/Latijn-Amerikaanse populaties en bij Japanners en Koreanen (<1%).

### HLA-A \* 3101-allel - Europese afkomst en Japanse bevolking

Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat HLA-A \* 3101 in Europese en Japanse populaties mogelijk

geassocieerd is met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane bijwerkingen waaronder SJS, TEN, geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapulaire huiduitslag (zie rubriek 4.8).

De frequentie van het HLA-A \* 3101-allel loopt in verschillende etnische bevolkingsgroepen sterk uiteen. Het HLA-A \* 3101-allel heeft in Europese populaties een prevalentie van 2-5% en in de Japanse populatie een prevalentie van ongeveer 10%.

Bij aanwezigheid van het HLA-A \* 3101-allel neemt het risico op carbamazepine-geïnduceerde huidreacties (meestal minder ernstig) toe van 5% in de algemene bevolking tot 26,0% bij individuen van Europese afkomst, terwijl bij afwezigheid van dit allel dit risico afneemt van 5,0% naar 3,8 %.

Er zijn onvoldoende gegevens om een aanbeveling te onderbouwen voor screening op HLA-A \* 3101 voordat met een behandeling met carbamazepine wordt begonnen.

Als van een patiënt van Europese of Japanse afkomst bekend is dat hij/zij positief is voor het HLA-A \* 3101-allel dan kan het gebruik van carbamazepine worden overwogen als de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's.

Lichte huidandoeningen, b.v. geïsoleerd exanthema maculosum of maculopapuleum, zijn meestal van voorbijgaande aard en niet gevaarlijk en zij verdwijnen gewoonlijk tijdens de voortgezette therapie binnen enige dagen of weken, terwijl men de dosering ongewijzigd laat, of na een vermindering van de doses. Toch moet men de patiënt in zulke gevallen zorgvuldig bewaken.

#### Aanvallen

Carbamazepine is bij absences (petit mal) in het algemeen niet werkzaam.

Indien carbamazepine wordt toegepast bij patiënten met gemengde epilepsievormen, waarbij een patiënt verschillende aanvalstypen, waaronder atypische absences, optreden, dient de behandeling voorzichtig te geschieden.

*Er zijn* namelijk enige aanwijzingen dat bij patiënten met atypische absences onder carbamazepine een verhoogde frequentie van gegeneraliseerde aanvallen kan optreden. Ingeval van exacerbatie van de aanvallen moet de behandeling met carbamazepine worden gestaakt.

#### Leverfunctie

Vooraf bij patiënten met leverziekten in de anamnese en bij oudere patiënten moet de leverfunctie vóór en tijdens de behandeling met carbamazepine worden gecontroleerd. Als de leverfunctie slechter wordt, of indien een actieve hepatitis optreedt, moet de behandeling met carbamazepine direct worden gestaakt.

#### Nierfunctie

Het verdient aanbeveling om vóór het begin van de behandeling de uitgangswaarden te bepalen van de complete urine-analyse en van 'blood urea nitrogen' en om deze bepalingen tijdens de therapie periodiek voort te zetten.

#### Anticholinerge effecten

Carbamazepine heeft een licht anticholinerg effect; patiënten met een verhoogde intra-oculaire druk moeten daarom tijdens de therapie zorgvuldig worden gecontroleerd.

#### Controle plasmaconcentraties

Hoewel het verband tussen de doses en de plasmaconcentraties van carbamazepine en tussen de

plasmaconcentraties en de klinische werkzaamheid of verdraagbaarheid van dit geneesmiddel tamelijk vaak is, kan een zorgvuldige controle van de plasmaconcentraties in de volgende gevallen van nut zijn:

- bij zeer sterke stijging van de aanvalsfrequentie
- ter controle van de patiënt compliance
- bij zwangerschap
- bij behandeling van kinderen of adolescenten
- indien absorptiestoornis vermoed wordt
- indien toxiciteit vermoed wordt bij het gebruik van meer dan één geneesmiddel (zie onder 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

#### Staken van de behandeling

Wanneer de behandeling met carbamazepine abrupt gestaakt moet worden moet de patiënt worden ingesteld op een ander anti-epilepticum. In de overgangsfase dient de patiënt tegen aanvallen beschermd te worden met een daartoe geschikt middel totdat met het nieuwe geneesmiddel therapeutische bloedspiegels zijn bereikt.

#### Overige

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens de behandeling met Carbamazepine Mylan, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Carbamazepine Mylan (zie 4.5 Interacties).

Er is een zeer klein aantal rapporten omtrent een verminderde vruchtbaarheid bij de man en/of abnormale spermatogenese.

Carbamazepine vermindert de werking van orale contraceptiva; tijdens gelijktijdige behandeling met carbamazepine en orale contraceptiva zijn doorbraakbloedingen opgetreden.

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

- I. Ten gevolge van inductie van het hepatische mono-oxygenase-enzymstelsel kan carbamazepine de plasmaconcentratie van bepaalde geneesmiddelen, die door dit enzymstelsel gemetaboliseerd worden, verlagen en de werking er van verminderen of zelfs opheffen. Er moet daarom rekening worden gehouden met:
  - verkorting van de halfwaardetijd van coumarine-anticoagulantia. De dosering van het anticoagulans moet dan worden verhoogd en na staken van de carbamazepine-therapie weer worden verlaagd.
  - vermindering van de werking van orale anticonceptiva. Doorbraakbloedingen bij gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva kunnen optreden. Zo nodig moet het gebruik van niet-hormonale contraceptieve methoden worden aangeraden.
  - vermindering van de werking van theofylline
  - verlaging van de serumspiegels van enige gelijktijdig gebruikte andere anti-epileptica, zoals valproaat, fenytoïne, fenobarbital. Regelmatige bepaling van de bloedspiegels van deze stoffen is daarom aan te bevelen.
  - verkorting van de halfwaardetijd van doxycycline.
- II. Andere anti-epileptica, zoals bijv. primidon, fenytoïne, fenobarbital en ethosuximide kunnen de metabole omzetting van carbamazepine tot carbamazepine-epoxide versnellen. Voor fenytoïne en fenobarbital wordt dit klinisch relevant geacht. Sommige geneesmiddelen (b.v. fenytoïne) kunnen zowel de plasmaspiegels verhogen als verlagen.

- III. Enzymremmers kunnen door remming van de afbraak van carbamazepine tot verhoogde carbamazepine-concentraties in het plasma en tot bijwerkingen van carbamazepine, zoals sufheid, hoofdpijn, ataxie, diplopie en nystagmus aanleiding geven. Voorbeelden van zulke enzymremmers zijn: macrolidenantibiotica (b.v. erytromycine), isoniazide, enige calciumantagonisten (b.v. verapamil en diltiazem), dextropropoxyfeen, fluoxetine, fluvoxamine en mogelijkwijze cimetidine. In geval van combinatie met zulke middelen moet de plasmaconcentratie van carbamazepine zorgvuldig gecontroleerd worden en de dosering van carbamazepine eventueel worden verlaagd.
- IV. Isoniazide.  
Er is gerapporteerd dat gelijktijdig gebruik van carbamazepine en isoniazide de door isoniazide geïnduceerde hepatotoxiciteit verhoogde.
- V. Lithium etc.  
Het gecombineerde gebruik van carbamazepine en lithium of metoclopramide, alsmede dat van carbamazepine en 'major tranquillizers' (haloperidol, thioridazine) kan leiden tot versterkte neurologische bijwerkingen (bij de laatste combinatie zelfs ingeval van 'therapeutische plasmaspiegels').
- VI. Diuretica.  
Gelijktijdig gebruik van carbamazepine en sommige diuretica (hydrochloorthiazide, furosemide) kan leiden tot symptomatische hyponatriëmie.
- VII. Carbamazepine kan de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia (b.v. pancuronium) tegengaan; de dosering daarvan moet soms worden verhoogd en bij de patiënten moet zorgvuldig worden gecontroleerd of de neuromusculaire blokkade eventueel sneller wordt opgeheven dan zonder het gelijktijdig gebruik van carbamazepine te verwachten is.
- VIII. Isotretinoïne.  
Er is bericht dat isotretinoïne de biologische beschikbaarheid en/of de klaring van carbamazepine en carbamazepine-10,11-epoxide verandert; de plasmaconcentraties van carbamazepine moeten worden gecontroleerd.
- IX. Alcohol.  
Aangezien carbamazepine, evenals andere medicamenten met een psychotrope werking, de alcoholtolerantie kan verlagen, verdient het aanbeveling om gedurende de behandeling met carbamazepine zoveel mogelijk af te zien van het gebruik van alcoholische dranken.
- X. MAO-remmers.  
Op theoretische gronden (chemische verwantschap met tricyclische antidepressiva) wordt een gelijktijdig gebruik van carbamazepine en MAO-remmers niet aanbevolen. Aangeraden wordt de behandeling met een MAO-remmer minstens twee weken vóór de toepassing van carbamazepine te staken.
- XI. Sint Janskruid.  
Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van de serumconcentraties van carbamazepine als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint Janskruid. Fytotherapeutica die Sint Janskruid bevatten moeten dus niet in combinatie met Carbamazepine Mylan gebruikt worden. Het inductieve effect kan nog tenminste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al Sint Janskruid gebruikt, moet de concentratie van het anti-epilepticum bepaald worden en het gebruik

van Sint Janskruid worden gestaakt. De concentratie van het anti-epilepticum kan stijgen nadat het gebruik van Sint Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn dat de dosering van het anti-epilepticum aangepast moet worden.

#### **4.6 Gebruik in de zwangerschap en het geven van borstvoeding**

##### **Gebruik bij zwangerschap**

Dit geneesmiddel dient slechts in overleg met de arts te worden toegepast tijdens de zwangerschap. Indien een patiënte tijdens de behandeling zwanger wordt of wil worden, dient zij dan ook contact met haar arts op te nemen.

In het algemeen is het niet gewenst tijdens zwangerschap een anticonvulsieve therapie te staken. Uit waarnemingen bij de mens zijn echter aanwijzingen verkregen dat carbamazepine schadelijk kan zijn voor de ongeboren vrucht. Het is bekend dat pasgeborenen van epileptische moeders vaker ontwikkelingsstoornissen, waaronder misvormingen, vertonen dan andere zuigelingen. Er zijn aanwijzingen dat carbamazepine, evenals andere anti-epileptica, dit risico verhogen. In samenhang met het gebruik van carbamazepine in de zwangerschap zijn zeldzame gevallen van ontwikkelingsstoornissen gerapporteerd, met inbegrip van misvormingen zoals spina bifida, orofaciale en cardiale misvormingen.

Patiënten dienen te worden voorgelicht omtrent de mogelijkheid van een verhoogd risico van misvormingen en over de mogelijkheden van prenatale diagnostiek van enkele van deze misvormingen.

De kans dat er schadelijke effecten optreden bij de ongeboren vrucht lijkt groter bij combinatie met andere anti-epileptica. Derhalve dient - waar mogelijk - tijdens de zwangerschap de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie. Combinatie van carbamazepine met andere geneesmiddelen, die in de lever biotransformatie-enzymen induceren, moet worden vermeden.

De laagste doses van carbamazepine, die nog effectief zijn, moeten worden gegeven en de plasmaconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Het is bekend dat tijdens zwangerschap een foliumzuurtekort kan optreden. Van anti-epileptica is gemeld dat deze het foliumzuurtekort kunnen verergeren. Dit tekort zou kunnen bijdragen aan de verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen bij de nakomelingen van vrouwen, die lijden aan epilepsie. Daarom wordt foliumzuursuppletie aanbevolen voor en tijdens de zwangerschap. Een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie dient te worden uitgesloten of gecorrigeerd.

Ook wordt aanbevolen om zowel aan de moeder gedurende de laatste weken van de zwangerschap als aan de pasgeborene vitamine K<sub>1</sub> toe te dienen om bloedingscomplicaties bij het kind te vermijden.

##### **Gebruik tijdens borstvoeding**

Carbamazepine en zijn epoxide-metabooliet gaan over in de moedermelk (de concentratie carbamazepine bedraagt 25-60% van die in het plasma). De voordelen van borstvoeding dienen te worden afgewogen tegen de (kleine) kans dat bijwerkingen bij de zuigeling optreden. Moeders die met carbamazepine behandeld worden mogen hun zuigelingen borstvoeding geven, mits gecontroleerd wordt of er eventueel bijwerkingen optreden (zoals zeer sterke slaperigheid). Er is één geval bericht waarbij een zuigeling, die borstvoeding kreeg van een met carbamazepine behandelde moeder, een ernstige overgevoeligheidsreactie van de huid vertoonde.

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

Het reactievermogen van de patiënt kan nadelig beïnvloed worden door duizeligheid en slaperigheid, vooral in het begin van de behandeling of ten gevolge van dosiswijzigingen. De patiënten moeten daarom extra voorzichtigheid in acht nemen bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**



In het begin van de behandeling heeft ongeveer een derde van de patiënten last van bijwerkingen. Met name bij oudere patiënten of bij hogere plasmaspiegels (8-10 µg/ml) kunnen in het begin van de behandeling bijwerkingen op het gebied van het centrale zenuwstelsel (duizeligheid met nystagmus, wazig zien, diplopie, moeheid, hoofdpijn, ataxie, trage en onduidelijke spraak, dystonie, chorea, myoclonieën, tremor, psychose), gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid, braken) en allergische reacties frequenter voorkomen.

De bijwerkingen die aan het begin van de therapie kunnen optreden, kunnen door dosisvermindering of spontaan in de loop van de behandeling verdwijnen (7 à 14 dagen).

Het optreden van bijwerkingen op het gebied van het centrale zenuwstelsel kan een teken zijn van relatieve overdosering of van sterke schommelingen van de plasmaconcentratie.

In zulke gevallen wordt aangeraden de dosering aan te passen, zonodig op geleide van de plasmaspiegels en/of te verdelen in 3 à 4 gefractioneerde doses.

### Centraal (en perifeer) zenuwstelsel

#### Neurologie

Frequent:	Duizeligheid, ataxie, slaperigheid, vermoeidheid.
Af en toe:	Hoofdpijn, diplopie, accommodatiestoornissen (b.v. wazig zien).
Zelden:	Abnormale onwillekeurige bewegingen (b.v. tremor, asterixis, orofaciale dyskinesie, choreoathetose, dystonie, tics), nystagmus.
In geïsoleerde gevallen:	Oculomotorische stoornissen, spraakstoornissen (b.v. dysartrie of onduidelijke spraak), perifere neuritis, paresthesie, spierzwakte, paretische symptomen en aseptische meningitis.

#### Psychiatrie

In geïsoleerde gevallen:	Hallucinaties (visuele of akoestische), depressie, verlies van eetlust, rusteloosheid, agressief gedrag, agitatie, verwardheid, activering van psychose.
--------------------------	--

#### Huid

Allergische huidreacties:	Urticaria, welke verschijnselen ernstig kunnen zijn.
Zeer zelden:	Dermatitis exfoliativa en erythroderma, Stevens-Johnson syndroom, systemisch lupus, erythematosusachtig syndroom. toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell),
In geïsoleerde gevallen:	fotosensibiliteit, erythema multiforme en nodosum, veranderingen van de huidpigmentatie, purpura, pruritus, acne, zweten, haaruitval.

Voorts is er in geïsoleerde gevallen melding gemaakt van hirsutisme, maar het oorzakelijk verband is niet duidelijk.

#### Bloed

Relatief frequent is een matige constante of fluctuerende leukopenie gerapporteerd.

Zie voor persistente of progressieve leukopenie onder 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik'.

Af en toe:	Eosinofilie, trombocytopenie.
Zelden:	Leukocytose, lymfadenopathie.
In geïsoleerde gevallen:	Agranulocytose, aplastische anemie, pure red cell aplasia,

megaloblastenanemie, acute intermitterende porfyrie, reticulocytose, gebrek aan foliumzuur en mogelijkwijze hemolytische anemie, pseudolymfoma.

### Lever

Frequent: Verhoogd gamma-GT (door hepatische enzyminductie); gewoonlijk is dit klinisch niet relevant.  
Af en toe: Verhoogd alkalisch fosfatasegehalte.  
Zelden: Verhoogde gehalten aan transaminasen.  
Geelzucht, cholestatische, hepatocellulaire of gemengde vormen van hepatitis.  
In geïsoleerde gevallen: Granulomateuze hepatitis.

### Maagdarmkanaal

Maagdarmklachten treden met name in het begin van de behandeling op; bij langdurig aanhouden van deze bijwerkingen dient aan intoxicatie te worden gedacht.

Misselijkheid en braken komen voor.

Af en toe: Droge mond.  
Zelden: Diarree of obstipatie.  
In geïsoleerde gevallen: Abdominale pijn, maagklachten, glossitis, stomatitis, anorexie.

### Overgevoeligheidsreacties

Zelden: Een zich traag ontwikkelend, vele organen betreffend, overgevoeligheidssyndroom met de volgende, in verschillende combinaties optredende, verschijnselen: koorts, exantheem, vasculitis, lymfadenopathie, symptomen die gelijken op die van lymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie en abnormale leverfunctietests.  
Ook andere organen kunnen aangedaan zijn (b.v. longen, nieren, pancreas, myocard).  
In geïsoleerde gevallen: Anafylactische reactie.  
Indien overgevoeligheidsreacties optreden moet de behandeling met carbamazepine worden beëindigd.

### Cardiovasculair systeem

Zelden: Cardiale prikkelgeleidingsstoornissen.  
In geïsoleerde gevallen: Bradycardie, aritmieën, AV-block met syncope, collaps, congestieve hartinsufficiëntie, hypertensie of hypotensie, verergering van coronaire hartziekte, thromboflebitis, trombo-embolie.

### Endocrien systeem en metabolisme

Af en toe: Oedeem, vloeistofretentie, gewichtstoename, hyponatriëmie en verminderde plasma-osmolaliteit ten gevolge van een antidiuretisch hormoon (ADH)-achtig effect, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot waterintoxicatie, verbonden met lethargie, braken, hoofdpijn, verwardheid of neurologische stoornissen.  
In geïsoleerde gevallen: Gynaecomastie of galactorroe.  
Abnormale schildklierfunctietests: verminderde waarden

van L-thyroxine (FT4, T4, T3) en verhoogde TSH-waarden, meestal zonder klinische symptomen. Stoornissen van de botstofwisseling (afname van plasmacalcium en 25-OH-cholecalciferol), in uitzonderingsgevallen leidend tot osteomalacie. Verhoogde waarden van cholesterol, met inbegrip van HDL-cholesterol en van triglyceriden.

#### Urogenitaal systeem

In geïsoleerde gevallen: Interstitiële nephritis en nierinsufficiënte, alsmede symptomen van nierfunctiestoornissen (b.v. albuminurie, hematurie, oligurie en verhoogde serum-ureumwaarden/azotemie), frequente urinelozing, urineretentie en seksuele stoornissen/impotentie.

#### Zintuigen

In geïsoleerde gevallen: Smaakstoornissen, lenstroebelingen, conjunctivitis, tinnitus, hyperacusis.

#### Skelet en spieren

In geïsoleerde gevallen: Artralgie, spierpijn of -kramp.

#### Ademhalingswegen

In geïsoleerde gevallen: Pulmonale overgevoelighedsreacties, welke worden gekenmerkt door koorts en/of dyspnoe en/of pneumonitis en/of pneumonie.

Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteoporose en botbreuken in patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met carbamazepine. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme is niet bekend.

Er komen steeds meer aanwijzingen betreffende het verband tussen genetische markers en het optreden van cutane bijwerkingen zoals SJS, TEN, DRESS, AGEP en maculopapulaire huisuitslag. Bij Japanse en Europese patiënten is gerapporteerd dat deze huisreacties verband houden met het gebruik van carbamazepine en aanwezigheid van het HLA-A\*3101-allel. Van een andere marker, HLA-B\*1502, is aangetoond dat deze sterk geassocieerd is met SJS en TEN bij mensen van Han-Chinese, Thaise en een enkele andere Aziatische afkomst (voor nadere informatie, zie rubriek 4.2 en 4.4).

## **4.9 Overdosering**

### SYMPTOMEN

#### Centraal zenuwstelsel

Depressie van het centrale zenuwstelsel, desoriëntatie, slaperigheid, agitatie, hallucinaties, coma, wazig zien, onduidelijke spraak, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, aanvankelijk hyperreflexie, later hyporeflexie, convulsies, psychomotorische stoornissen, myclonus, hypothermie.

#### Ademhalingswegen

Ademdepressie, longoedeem.

#### Cardiovasculair systeem

Tachycardie, hypotensie, soms hypertensie, prikkelgeleidingsstoornissen met verwijding van het QRS-complex, syncope in samenhang met hartstilstand.

#### Gastro-intestinaal systeem

Braken, vertraagde lediging van de maag, verminderde darmmotiliteit.

#### Nierfunctie

Urineretentie, oligurie of anurie, vloeistofretentie, waterintoxicatie ten gevolge van een ADH-achtig effect van carbamazepine.

#### Afwijkende laboratoriumbevindingen

Hyponatriëmie, mogelijk metabole acidose, eventueel hyperglykemie, verhoogd gehalte aan creatininefosfokinase in de spieren.

### BEHANDELING

Er is geen specifiek tegengif.

De behandeling wordt in het begin bepaald door de klinische conditie van de patiënt; opname in het ziekenhuis. Bepaling van de plasmaconcentratie om een bevestiging te verkrijgen, dat er sprake is van carbamazepinevergiftiging en om de mate van overdosering vast te stellen. Maagspoeling en toediening van geactiveerde kool. Grondig laxeren met een osmotisch laxans. Deze behandeling dient, gelijk met de toediening van geactiveerde kool, iedere 2 à 4 uur herhaald te worden totdat de patiënt vrij van symptomen is. Ondersteunende medische zorg op een intensive care-afdeling met hartbewaking en zorgvuldige correctie van de elektrolytenbalans.

#### Speciale aanbevelingen

Hypotensie: dien dopamine of dobutamine i.v. toe.

Stoornissen van het hartritme: te behandelen op individuele basis.

Convulsies: dien een benzodiazepinederivaat (b.v. diazepam) of een ander anti-epilepticum, b.v. fenobarbital (voorzichtig vanwege versterkte ademdepressie) of paraldehyde toe.

Hyponatriëmie (waterintoxicatie): vloeistofbeperking en voorzichtige en langzame intraveneuze toediening van NaCl 0,9%. Deze maatregelen kunnen van nut zijn en dienen ter vermindering van hersenbeschadiging. Geactiveerde kool-hemoperfusie is aanbevolen. Van geforceerde diurese, hemodialyse zonder geactiveerde kool en peritoneale dialyse is bericht, dat zij geen effect hadden.

Men moet rekening houden met terugkeer en verergering van de symptomen op de tweede en derde dag na de overdosering ten gevolge van vertraagde absorptie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Als anti-epilepticum is carbamazepine effectief bij vormen van partiële epilepsie (waarvan de symptomatologie hetzij gecompliceerd is (psychomotorische aanvallen) of eenvoudig (Jackson-epilepsie) en bij gegeneraliseerde aanvallen, waarbij een tonisch-clonische component tot uitdrukking komt (grand mal), alsmede bij gemengde epilepsievormen, d.w.z. combinaties van deze epilepsievormen. Carbamazepine kan zowel als monotherapie als in combinatietherapie worden toegepast.

Carbamazepine is klinisch effectief bij paroxysmale pijn aanvallen bij idiopathische trigeminusneuralgie; bij het alcoholabstinentie-syndroom verhoogt het de verlaagde convulsiedrempel en heeft het een gunstig effect op het voorkómen van onttrekkings-verschijnselen; bij diabetes insipidus centralis vermindert carbamazepine het volume van de urine en gaat carbamazepine het dorstgevoel tegen.

Als psychotropicum is carbamazepine werkzaam gebleken bij het voorkómen van manie alsmede manisch-depressieve (bipolaire) aandoeningen, zowel toegepast als monotherapie en in combinatie met neuroleptica, antidepressiva of lithium.

Het werkingsmechanisme van carbamazepine, het werkzaam bestanddeel van Carbamazepine Mylan 200 mg, tabletten, is slechts gedeeltelijk opgehelderd.

De werking van carbamazepine komt waarschijnlijk tot stand door een vermindering van de spanningsafhankelijke stroom van natriumionen. Aangenomen mag worden dat twee belangrijke eigenschappen van deze verbinding, te weten de remming van hoogfrequente herhaaldelijk optredende neurale ontladingen en vermindering van de uitbreiding van synaptische impulsen, een direct gevolg hiervan zijn. Ook de remmende werking van carbamazepine op de catecholamine-omzetting en op de vrijgifte van glutamaat zouden een gevolg van dit effect kunnen zijn.

Remming van de glutamaat-afgifte draagt bij aan de verzwakking van de excitatoire transmissie. De remmende werking op de omzetting van dopamine en noradrenaline is mogelijk verantwoordelijk voor de antimaniale eigenschappen van carbamazepine.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Carbamazepine wordt uit de tabletten bijna volledig maar relatief langzaam geabsorbeerd. De conventionele tabletten geven een gemiddeld maximale plasmaconcentratie van de onveranderde werkzame stof binnen 12 uur na een éénmalige dosis. Opname van voedsel geeft geen significante invloed op de snelheid en mate van absorptie, ongeacht de toedieningsvorm van carbamazepine.

Steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine worden bereikt binnen circa 1-2 weken, individueel afhankelijk van auto-inductie door carbamazepine en hetero-inductie door andere enzyminducerende geneesmiddelen, alsmede van de voorbehandeling, dosering en behandelingsduur.

### Distributie

Carbamazepine wordt voor 70-80% aan serumeiwitten gebonden. De concentratie in de liquor cerebrospinalis en speeksel komt overeen met de niet-eiwitgebonden fractie in het plasma (20-30%). De concentraties in de moedermelk komen overeen met 25-60% van de overeenkomstige plasmaconcentraties.

Carbamazepine passeert de placenta. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 0,8-1,9 l/kg, uitgaande van volledige absorptie van carbamazepine.

### Eliminatie

De halfwaardetijd voor de eliminatie van onveranderd carbamazepine uit het plasma bedraagt na éénmalige orale toediening gemiddeld circa 36 uur. Bij continu gebruik bedraagt de halfwaardetijd ten gevolge van auto-inductie van het mono-oxygenase enzymstelsel in de lever echter nog slechts 16 tot 24 uur, al naar gelang van de duur van de behandeling.

Bij patiënten die tevens behandeld worden met andere leverenzym-inducerende geneesmiddelen (b.v. fenytoïne, fenobarbital) worden halfwaardetijden van gemiddeld 9-10 uur gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de 10,11-epoxidemetaboliet in het plasma is circa 6 uur na toediening van een enkelvoudige dosis van het epoxide zelf.

Na een éénmalige dosis van 400 mg wordt 72% in de urine uitgescheiden en 28% in de faeces. In de urine

wordt circa 2% teruggevonden als onveranderd werkzaam bestanddeel en circa 1% als de farmacologisch actieve 10,11-epoxidemetaboliet.

Carbamazepine wordt in de lever gemetaboliseerd, waarbij de epoxide-diolstofwisselings-weg de belangrijkste is, waarbij de belangrijkste gevormde metabolieten het 10,11-transdiolderivaat en zijn glucuronide zijn.

9-Hydroxy-methyl-10-carbomoylacridan is een minder belangrijke metaboliet, die via deze stofwisselingsweg ontstaat. Na een enkelvoudige orale dosis wordt circa 30% in de vorm van eindproducten van de epoxide-diolstofwisselingsweg in de urine teruggevonden.

Andere belangrijke stofwisselingswegen voor carbamazepine leiden tot verscheidene monogehydroxyleerde verbindingen, alsmede tot het N-glucuronide van carbamazepine.

#### Karakteristieken bij patiënten

De 'steady-state' plasmaconcentraties van carbamazepine, die als therapeutisch beschouwd worden, variëren aanzienlijk. Voor de meerderheid van de patiënten wordt een range tussen 4-12 µg/ml, overeenkomende met 17-50 µmol/l, gerapporteerd. De concentraties van het 10,11-epoxide van carbamazepine (een farmacologisch werkzame metaboliet) bedragen circa 30% van de carbamazepineconcentraties.

Als gevolg van ene grotere eliminatie van carbamazepine kunnen kinderen relatief hogere doses carbamazepine (in mg/kg) nodig hebben dan ouderen.

Er zijn geen gegevens bekend die er op zouden kunnen wijzen dat de farmacokinetiek van carbamazepine bij oudere patiënten anders is dan bij jonge volwassenen.

Er zijn geen gegevens bekend betreffende patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

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

Bij ratten die gedurende 2 jaar met carbamazepine werden behandeld bleek de incidentie van tumoren verhoogd te zijn. De relevantie van deze resultaten voor het gebruik van carbamazepine bij de mens is tot op heden onbekend. Bacteriële mutageniteitsstudies en mutageniteitsstudies bij zoogdieren hebben negatieve resultaten opgeleverd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, siliciumdioxide, talk, voorverstijfseld maïszetmeel.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid van Carbamazepine Mylan 200 mg, tabletten bedraagt 4 jaar.

De uiterste gebruiksdatum staat op de verpakking vermeld onder 'Niet te gebruiken na' of 'Exp.'

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Bewaren beneden 25°C in de goed gesloten originele verpakking.

**Geneesmiddelen altijd buiten het bereik en zicht van kinderen houden!**

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doosje met 3, 6, 10, 30 en 50 doordrukstrips van PVC/Al à 10 tabletten.  
Pot van polypropyleen à 500 of 1000 tabletten.

**6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Er zijn geen speciale instructies voor gebruik.

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

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten

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

RVG 11735 - Carbamazepine Mylan 200 mg, tabletten.

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

2 december 1986

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 12 oktober 2012