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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM
Tabletten.

Carbamazepine Mylan 200 mg, tabletten zijn witte, platte tabletten met schuine randen, met een diameter van ongeveer 9.0 mm,gemarkeerd met “CB” breukstreep ”200” aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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.
- Idiopatische 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 dient voorzichtig te worden gedoseerd vanwege een mogelijk gewijzigde farmacokinetiek en het toegenomen risico op het optreden van interacties met andere middelen (zie rubriek 4.5).

Epilepsie:

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

Het kan vereist zijn om de plasmaspiegels vast te stellen bij de bepaling van de optimale dosering (zie rubriek 5.2).

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 pediatrische patiënten
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.	
Pediatrische patiënten:		
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
ouder dan 15 jaar	800-1200 mg	volwassen dosering

Maximale aanbevolen dosering
Tot 6 jaar: 35 mg/kg/dag
Van 6 t/m 15 jaar: 100 mg/dag
Ouder dan 15 jaar: 1200 mg/dag

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. De maximale aanbevolen dosis is 1200 mg/dag. Wanneer pijnbestrijding is verkregen, moeten er pogingen worden ondernomen om de behandeling geleidelijk af te bouwen, totdat een volgende aanval optreedt.

Ouderen (65 jaar en ouder)
De gebruikelijke onderhoudsdosering is 100 mg tweemaal per dag. De maximale aanbevolen

dosis is 1200 mg/dag. Wanneer pijnbestrijding is verkregen, moeten er pogingen worden ondernomen om de behandeling geleidelijk af te bouwen, totdat een volgende aanval optreedt.

Alcoholabstinentie-syndroom:
Volwassenen:
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:
Volwassenen:
Gemiddelde dosis voor volwassenen: 200 mg twee- à driemaal daags.

Pediatrische patiënten:
Bij kinderen (t/m 15 jaar) moet de dosis overeenkomstig de leeftijd verminderd worden.

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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor in chemisch opzicht verwante geneesmiddelen (b.v. tricyclische antidepressiva).
- Patiënten met atrioventriculair block.
- Patiënten met beenmergdepressie in de anamnese.
- Patiënten met hepatische porfyrie in de anamnese (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).
- Op grond van een chemische verwantschap met tricyclische antidepressiva wordt gelijktijdig gebruik van carbamazepine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met MAO-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

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.

Aangeraden wordt de behandeling met een MAO-remmer minstens 2 weken vóór de toepassing van carbamazepine te staken.

Hematologische effecten
Een voorbijgaande of persisterende milde leukopenie en/of trombocytopenie komen 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.

Vóór het begin van de behandeling en periodiek gedurende de behandeling dienen de waarden van het complete bloedbeeld, met inbegrip van trombocyten, en mogelijkerwijze reticulocyten en serumijzer, te worden vastgesteld.

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

Deze reacties kunnen een ziekenhuisopname noodzakelijk maken en levensbedreigend zijn. Patiënten die ingesteld worden op carbamazepine dienen door de voorschrijvend arts vooraf geïnformeerd te worden over deze mogelijke bijwerkingen en nauwkeurig gecontroleerd te worden op huidreacties. De meeste gevallen van SJS en TEN bij carbamazepine treden op in de eerste maanden na aanvang van de behandeling. Indien symptomen (bijvoorbeeld verergerende huiduitslag, vaak gepaard gaande met blaren of huidlesies) optreden, moet de behandeling met carbamazepine direct worden gestaakt en een alternatieve behandeling worden overwogen.

De beste resultaten bij het behandelen van SJS en TEN worden behaald door vroege diagnose en het direct staken van elk verdacht geneesmiddel. Het tijdig staken is geassocieerd met een betere prognose.

Indien de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van carbamazepine, dient behandeling met carbamazepine op geen enkel moment herstart te worden.

HLA-B*1502-allel – bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische bevolkingsgroepen
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 Stevens-Johnson syndroom (SJS), wanneer behandeld met carbamazepine. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers onder Han-Chinezen is ongeveer 2 - 12% en onder Thai ongeveer 8%. 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 Filippijnen en in Maleisië en recent zijn er allel frequenties van respectievelijk 2% en 6% gemeld in Korea en India) 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/Latijns-Amerikaanse populaties en bij Japanners (<1%).

De hier gepresenteerde allel frequentie geeft het percentage aan van de chromosomen in de bedoelde populatie. Aangezien een mens twee kopieën van elk chromosoom draagt, is er de kans het allel te erven. Hierdoor is het percentage van de patiënten die mogelijk een kopie van het allel op één van de twee kopieën van de chromosomen draagt bijna twee maal zo groot als de allel frequentie. Aangezien het dragen van een allel op enkel één van de twee kopieën van het chromosoom het risico van de patiënt op een bijwerking vergroot, is het percentage patiënten dat mogelijk risico loopt bijna 2 maal de allel frequentie.

HLA-A*3101-allel – Europese afkomst en Japanse populaties
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 door 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 het risico afneemt van 5% tot 3,8%.

De hier gepresenteerde allel frequentie geeft het percentage aan van de chromosomen in de bedoelde populatie. Aangezien een mens twee kopieën van elk chromosoom draagt, is er de kans

het allel te erven. Hierdoor is het percentage van de patiënten die mogelijk een kopie van het allel op één van de twee kopieën van de chromosomen draagt bijna twee maal zo groot als de allel frequentie. Aangezien het dragen van een allel op enkel één van de twee kopieën van het chromosoom het risico van de patiënt op een bijwerking vergroot, is het percentage patiënten dat mogelijk risico loopt bijna 2 maal de allel frequentie.

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*3010-allel dan kan gebruik van carbamazepine worden overwogen als de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's.

Overgevoeligheid
Bij het gebruik van carbamazepine zijn type I (onmiddellijke) overgevoeligheidsreacties opgetreden, waaronder huiduitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem en anafylaxie.

Carbamazepine kan ook aanleiding geven tot (systemische) overgevoeligheidsreacties, inclusief een vertraagde overgevoeligheidsstoornis die meerdere organen treft (bekend als overgevoeligheidsyndroom of DRESS) waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymphadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bileduct syndrome (destructie en verlies van intrahepatische galwegen) in verschillende combinaties voorkomen. Ook andere organen kunnen worden aangetast (bijvoorbeeld longen, nieren, pancreas, het myocard en het colon). Zie rubriek 4.8.

Het HLA-A*3101 allel is geassocieerd met het ontstaan van overgevoeligheidsyndroom, inclusief maculopapulaire huiduitslag.

Patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben vertoond op carbamazepine, dienen te worden geïnformeerd dat er bij ongeveer 25 tot 30% van deze patiënten kruisovergevoeligheidsreacties kunnen optreden met oxcarbazepine).

Kruisovergevoeligheidsreacties kunnen ook optreden tussen carbamazepine en aromatische anti-epileptica (zoals fenytoïne, primidon en fenobarbital).

In het algemeen geldt, dat de behandeling met carbamazepine onmiddellijk gestaakt dient te worden als overgevoeligheidsreacties optreden.

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

Indien carbamazepine wordt toegepast bij patiënten met gemengde epilepsievormen, waarbij bij een patiënt verschillende aanvalstypen, waaronder typische of 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. In geval van exacerbatie van de aanvallen moet de behandeling met carbamazepine worden gestaakt.

Leverfunctie
De leverfunctie moet vóór en tijdens de behandeling met carbamazepine worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met leverziekten in de anamnese en bij oudere patiënten. 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 urineanalyse en van bloed ureum stikstof (BUN) en om deze bepalingen tijdens de therapie periodiek voort te zetten.

Hyponatriëmie
Hyponatriëmie kan optreden bij gebruik van carbamazepine. Bij oudere patiënten, patiënten met bestaande nier- aandoeningen met lage natriumwaarden of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met natrium verlagende middelen (bijv. diuretica, geneesmiddelen die de ADH secretie beïnvloeden) dient het natriumgehalte te worden gemeten vóór het initiëren van de carbamazepine therapie. Daarna dient het natriumgehalte in het bloed te worden gemeten na ongeveer twee weken en daarna elke maand gedurende de eerste drie maanden van de behandeling, of op basis van klinische behoefte. Wanneer hyponatriëmie wordt vastgesteld, is vloeistofbeperking een belangrijke tegenmaatregel.

Hypothyreoïdie
Doordat carbamazepine de serumconcentratie van schildklierhormonen kan verlagen, vereist dit dat bij patiënten met hypothyreoïdie de schildklierfunctie gecontroleerd wordt zodat de dosering van hun geneesmiddel tegen deze aandoening kan worden bijgesteld.

Anticholinerge effecten
Carbamazepine heeft een licht anticholinerg effect; patiënten met een verhoogde intra-oculaire druk, urineretentie of gevoeligheid voor obstipatie moeten daarom tijdens de therapie zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

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.

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Carbamazepine kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Prenatale blootstelling aan carbamazepine kan het risico op ernstige aangeboren afwijkingen en andere negatieve ontwikkelingsuitkomsten verhogen (zie rubriek 4.6).

Carbamazepine mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico’s na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten volledig worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus als zij carbamazepine innemen tijdens de zwangerschap.

Vóór aanvang van de behandeling met carbamazepine bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dient een zwangerschapstest te worden overwogen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende twee weken na het stoppen van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege enzyminductie kan carbamazepine leiden tot onvoldoende therapeutisch effect van hormonale anticonceptiva; daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, geadviseerd worden over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd hun arts te raadplegen zodra zij van plan zijn zwanger te worden om te bespreken of zij voorafgaand aan de conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet, moeten overschakelen op alternatieve behandelingen (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te zijn en carbamazepine gebruiken.

Endocrinologische effecten
Carbamazepine vermindert de werking van oestrogeen en/of progesteron bevattende geneesmiddelen als gevolg van enzyminductie. De betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva vermindert wanneer gelijktijdig behandeling met carbamazepine plaatsvindt; tijdens gelijktijdige behandeling met carbamazepine en hormonale anticonceptiva zijn doorbraakbloedingen opgetreden.

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 vaag 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 therapietrouw de patiënt
- 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 rubriek 4.5).

Staken van de behandeling
Abrupte staking van de behandeling met carbamazepine kan aanvallen plots doen ontstaan. Daarom dient de behandeling met carbamazepine geleidelijk gestopt te worden. 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.

Vallen

Carbamazepine behandeling is geassocieerd met ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen het risico op vallen vergroten.

Orale coagulantia
- Bij gelijktijdig gebruik van carbamazepine met coumarines (warfarine, fenprocoumon, dicoumarol en acenocoumarol) moet de coumarine dosering worden verhoogd en na staken van de carbamazepine-therapie weer worden verlaagd (zie rubriek 4.5).
- Indien gelijktijdig gebruik van carbamazepine met direct werkende orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban) noodzakelijk wordt geacht, wordt zorgvuldige controle op verschijnselen en klachten van trombose aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Sint-janskruid (Hypericum perforatum) 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 rubriek 4.5).

Carbamazepine Mylan bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) is het belangrijkste enzym dat de vorming van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide katalyseert. Gelijktijdige toediening met CYP3A4 remmers kan leiden tot toegenomen carbamazepine plasmaconcentraties, hetgeen bijwerkingen zou kunnen induceren. Gelijktijdige toediening van CYP3A4 inducerende middelen zou de metabole omzetting van carbamazepine kunnen versnellen, hetgeen zou kunnen leiden tot mogelijke afnames van de carbamazepine serumspiegels en therapeutisch effect. Op dezelfde wijze kan het stopzetten van een behandeling met een CYP3A4 inductor leiden tot een verlaagde omzetting van carbamazepine met een verhoogde plasmaspiegel tot gevolg.

Carbamazepine is een potente inductor van CYP3A4 en andere fase I en fase II enzymsystemen in de lever (zie rubriek 5.2). Het kan de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende medicatie, welke hoofdzakelijk door het CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, beïnvloeden. Hierdoor kan de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende medicatie worden verlaagd of de plasmaconcentraties van hun (actieve) metabolieten worden verhoogd.

Middelen die tot verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine kunnen leiden
Remming van de afbraak van carbamazepine kan tot verhoogde carbamazepine concentraties in het plasma en daardoor tot bijwerkingen, zoals sufheid, hoofdpijn, ataxie, diplopie en nystagmus aanleiding geven. In geval van combinatie met de hieronder beschreven middelen moeten de plasmaconcentraties van carbamazepine zorgvuldig gecontroleerd worden en de dosering van carbamazepine eventueel worden verlaagd. Het effect van de interactie op de plasmaconcentraties van carbamazepine (CBZ) en het mechanisme van interactie wordt gegeven na elk middel, indien bekend.
- Analgetica, anti-inflammatoire geneesmiddelen: dextropropoxyfeen, ibuprofen.
- Androgenen: danazol.
- Antibiotica: macroliden-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine), ciprofloxacine.
- Antidepressiva: fluoxetine, fluvoxamine, mogelijk desipramine, nefazodon, paroxetine,

trazodon, viloxazine (CBZ ongeveer 50% verhoogd).
- Anti-epileptica: vigabatrine.
- Antihistaminica: terfenadine.
- Antipsychotica: olanzapine.
- Antimycotica: azolen (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Alternatieve anticonvulsiva kunnen voorgesteld worden bij patiënten die behandeld worden met itraconazol of voriconazol.
- Antituberculose middelen: isoniazide.
- Antivirale middelen: protease remmers voor de behandeling van HIV (bijvoorbeeld ritonavir).
- Calciumantagonisten: verapamil en diltiazem.
- Gastrointestinale middelen: mogelijk cimetidine, omeprazol.
- Koolzuuranhydraseremmers: acetazolamide.
- Spierrelaxantia: oxybutynine, dantroleen.
- Andere interacties: grapefruitsap, nicotinamide (in hoge dosering).

Middelen die tot verhoogde plasmaconcentraties van het metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen leiden
Humaan microsomale epoxide hydrolase is geïdentificeerd als het enzym verantwoordelijk voor de formering van het 10,11-transdiol derivaat van carbamazepine-10,11 epoxide. Gelijktijdig toedienen van humaan microsomale epoxide hydrolase remmers kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine-10,11 epoxide. Anti-epileptica, zoals bijvoorbeeld primidon, fenytoïne, fenobarbital, ethosuximide, kunnen metabole omzetting van carbamazepine tot carbamazepine-10,11-epoxide versnellen. Voor fenytoïne en fenobarbital wordt dit klinisch relevant geacht. Sommige geneesmiddelen (bijvoorbeeld fenytoïne) kunnen zowel de plasmaspiegels verhogen als verlagen.

Aangezien verhoogde plasmaconcentraties carbamazepine-10,11-epoxide kunnen leiden tot bijwerkingen (bijv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), dient de dosering van carbamazepine dienovereenkomstig te worden aangepast en/of dienen de plasmaconcentraties te worden gecontroleerd bij gelijktijdig gebruik met de hieronder beschreven stoffen. Het effect van de interactie op de plasmaconcentraties van carbamazepine-10,11-epoxide wordt gegeven na elk middel, indien bekend.
- Anti-epileptica: progabide (1,3-maal verhoging), valproïnezuur, valnoctamide (5-maal verhoging), valpromide, primidon, brivaracetam.
- Antipsychotica: loxapine, quetiapine.

Geneesmiddelen die de plasmaspiegels van carbamazepine kunnen verlagen
De dosering van Carbamazepine Mylan moet mogelijkerwijs worden aangepast, wanneer Carbamazepine Mylan gelijktijdig met één van de volgende producten wordt gebruikt.
- Middelen bij astma/COPD: theofylline.
- Anti-epileptica: mesuximide, fensuximide, ethosuximide, oxcarbazepine, fenytoïne en, hoewel de gegevens elkaar gedeeltelijk tegenspreken, mogelijk ook clonazepam.
- Oncolytica: cisplatina of doxorubicine.
- Tuberculosemiddelen: rifampicine.
- Andere interacties: plantaardige preparaten, die Sint Janskruid bevatten. 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 ten minste 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.

Effect van Carbamazepine Mylan op gelijktijdig toegediende middelen

Carbamazepine kan de plasmaconcentratie van bepaalde geneesmiddelen verlagen en de werking ervan verminderen of zelfs opheffen. De dosering van de volgende geneesmiddelen dient eventueel aangepast te worden (Het effect van de interactie op de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende middelen en het mechanisme van interactie wordt gegeven na elk middel, indien bekend.):

- Analgetica: buprenorfine (geen data; inductie van CYP3A4), fenazon, methadon, paracetamol, tramadol. Langdurig gebruik van carbamazepine in combinatie met paracetamol (acetaminofén) kan leiden tot hepatotoxiciteit.
- Anthelmintica: praziquantel, albendazol.
- Antibiotica: rifabutine, verkorting van de halfwaardetijd van doxycycline.
- Anticonceptiva: vermindering van de werking van orale anticonceptiva. Zo nodig moet het gebruik van niet-hormonale contraceptieve methoden worden aangeraden.
- Antidepressiva: tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine), bupropion, citalopram, mianserine (ongeveer 50% verlaagd; inductie van CYP3A4), nefazodon (ongeveer 14-maal verlaagd; inductie van CYP3A4), sertraline (ongeveer 3- maal verlaagd; inductie van CYP3A4), trazodon. Het gebruik van Carbamazepine Mylan wordt niet aangeraden in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers); er wordt aangeraden minstens 2 weken, of eerder, indien de klinische situatie dat toelaat, vóór de toepassing van carbamazepine de behandeling met een MAO-remmer te staken (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
- Anti-emetica: aprepitant.
- Anti-epileptica: verandering van de serumspiegels van gelijktijdig gebruikte andere anti-epileptica, zoals clobazam, clonazepam, ethosuximide, felbamaat, fenobarbital, fenytoïne, lamotrigine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, primidon, tiagabine, topiramaat, valproaat, zonisamide. Regelmatige bepaling van de bloedspiegels van deze stoffen is daarom aan te bevelen.
- Antimycotica: itraconazol, voriconazol. Alternatieve anticonvulsiva kunnen voorgesteld worden bij patiënten die behandeld worden met itraconazol of voriconazol.
- Antipsychotica: bromperidol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.
- Antivirale middelen: protease remmers bij HIV behandeling (bijvoorbeeld indinavir, ritonavir, saquinavir).
- Anxiolytica: alprazolam, midazolam.
- Calciumantagonisten (van de dihydropyridine groep): bijvoorbeeld digoxine, felodipine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cerivastatine, ivabradine.
- Corticosteroïden: bijvoorbeeld prednison, dexamethason.
- Geneesmiddelen ter behandeling van erectiele disfunctie: tadalafil.
- Immunosuppressiva: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus.
- Middelen bij astma/COPD: vermindering van de werking van theofylline.
- Oncolytica: imatinib, cyclofosfamide (concentratie van actieve metaboliet wordt verhoogd), lapatinib, temsirolimus.
- Schildkliermiddelen: levothyroxine.
- Andere interacties: oestrogeen en/of progesteron bevattende geneesmiddelen.

Combinaties die specifieke aandacht behoeven

Er is gerapporteerd dat gelijktijdig gebruik van carbamazepine en isoniazide de door isoniazide geïnduceerde hepatotoxiciteit verhoogde.
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 in geval van "therapeutische plasmaspiegels").
Gelijktijdig gebruik van carbamazepine en sommige diuretica (hydrochloorthiazide, furosemide) kan leiden tot symptomatische hyponatriëmie.

Carbamazepine kan de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia (bijvoorbeeld pancuronium) tegengaan; de dosering daarvan moet soms worden verhoogd en bij de patiënten moet zorgvuldig gecontroleerd worden, of de neuromusculaire blokkade eventueel sneller opgeheven wordt dan zonder het gelijktijdig gebruik van carbamazepine te verwachten is.
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.

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.

Orale anticoagulantia
- Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met coumarines (warfarine, fenprocoumon, dicoumarol en acenocoumarol) kan leiden tot verkorting van de halfwaardetijd van de coumarines. Doseringsaanpassing kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van direct werkende orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban), met een verhoogd risico op trombose tot gevolg (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico in verband met anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen
Aan alle vrouwen die zwanger kunnen worden en een anti-epileptische behandeling krijgen, en in het bijzonder aan vrouwen die van plan zijn zwanger te worden en vrouwen die zwanger zijn, moet specialistisch medisch advies worden gegeven over de mogelijke risico’s voor de foetus als gevolg van zowel epileptische aanvallen als anti-epileptische behandeling. Plotselinge stopzetting van de behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden, omdat dit kan leiden tot aanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap verdient monotherapie waar mogelijk de voorkeur, omdat therapie met meerdere anti-epileptica in verband kan worden gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de betreffende anti-epileptica.

Risico's in verband met carbamazepine
Carbamazepine Mylan passeert de placenta bij de mens. Prenatale blootstelling aan carbamazepine kan de risico’s op aangeboren afwijkingen en andere nadelige ontwikkelingsuitkomsten verhogen. Bij de mens wordt de blootstelling aan carbamazepine tijdens de zwangerschap in verband gebracht met een frequentie van ernstige misvormingen die twee tot

drie keer zo hoog is als die bij de algemene populatie, bij wie de frequentie 2-3% bedraagt. Bij de kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap carbamazepine hebben gebruikt, zijn misvormingen gemeld zoals sluitingsdefecten van de neurale buis (spina bifida), craniofaciale afwijkingen zoals een hazenlip/gespleten gehemelte, cardiovasculaire misvormingen, hypospadie, hypoplasie van de vingers en andere afwijkingen in verband met verschillende lichaamssystemen. Gespecialiseerde prenatale controle op deze misvormingen wordt aanbevolen. Er zijn neurologische ontwikkelingsstoornissen gemeld bij kinderen die geboren zijn bij vrouwen met epilepsie die carbamazepine als monotherapie of in combinatie met andere anti-epileptica gebruikten tijdens de zwangerschap. Onderzoeken met betrekking tot het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan carbamazepine zijn blootgesteld, zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten.

Carbamazepine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties. De vrouw moet volledig worden geïnformeerd over en inzicht hebben in de risico's van het gebruik van carbamazepine tijdens de zwangerschap.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op misvorming bij carbamazepine dosisafhankelijk kan zijn. Indien op basis van een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen geen alternatieve behandelingsoptie geschikt is en de behandeling met carbamazepine wordt voortgezet, dient monotherapie en de laagste effectieve dosis carbamazepine te worden gebruikt en wordt controle van de plasmaconcentraties aanbevolen. De plasmaconcentratie kan worden gehandhaafd bij de ondergrens van het therapeutische bereik van 4 tot 12 microgram/ml, mits de aanvallen onder controle blijven.

Van sommige anti-epileptica, zoals carbamazepine, is gemeld dat ze de serumfolaatconcentratie verlagen. Deze deficiëntie kan bijdragen aan de toegenomen incidentie van geboorteafwijkingen bij de kinderen van behandelde epileptische vrouwen. Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Om bloedingsstoornissen bij de kinderen te voorkomen, is ook aanbevolen om tijdens de laatste weken van de zwangerschap vitamine K1 aan de moeder toe te dienen en ook vitamine K1 aan het pasgeboren kind toe te dienen.

Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moet alles in het werk worden gesteld om voorafgaand aan conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet over te schakelen op een passende alternatieve behandeling. Als een vrouw tijdens het gebruik van carbamazepine zwanger wordt, dient zij te worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met carbamazepine opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen.

<u>Vrouwen die zwanger kunnen worden</u>
Carbamazepine mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het potentiële voordeel groter wordt geacht dan de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties. De vrouw moet volledig worden geïnformeerd over en inzicht hebben in het risico op potentiële schade aan de foetus indien carbamazepine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, en derhalve het belang van het plannen van een zwangerschap. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zwangerschapstests worden overwogen voordat de behandeling met carbamazepine wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende twee weken na het stoppen van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege enzyminductie kan carbamazepine leiden tot onvoldoende therapeutisch effect van hormonale anticonceptiva (zie

rubriek 4.5); daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, geadviseerd worden over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een intra-uterien hulpmiddel) of twee aanvullende vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij het kiezen van de anticonceptiemethode moeten de individuele omstandigheden per geval worden beoordeeld, waarbij de patiënt in de discussie wordt betrokken.

Borstvoeding
Carbamazepine en zijn epoxide-metaboliet gaan in lage concentraties over in de moedermelk. 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 slaperigheid, moeite met drinken, braken). Cholestatische hepatitis is gerapporteerd bij enkele zuigelingen die via de borstvoeding aan carbamazepine zijn blootgesteld. Kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die worden behandeld met carbamazepine moeten zorgvuldig worden geobserveerd op nadelige hepatobiliaire effecten.

Vruchtbaarheid
Er zijn zeer zeldzame meldingen van verminderde vruchtbaarheid bij mannen en/of afwijkende spermatogenese.

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

Het reactievermogen van de patiënt kan nadelig beïnvloed worden door aanvallen en bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, accomodatiestoornissen en wazig zien, 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 dergelijke situaties wordt aangeraden de plasmaspiegels te monitoren en eventueel de dagelijkse dosering aan te passen.

Frequentie van bijwerkingen: 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), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden:	Aseptische meningitis.
Niet bekend:	Reactivatie van de infectie met humaan herpesvirus 6*.
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Een persisterende of fluctuerende leukopenie. Zie voor persistente of progressieve leukopenie onder rubriek 4.4.
Vaak:	Eosinofilie, trombocytopenie.
Zelden:	Leukocytose, lymfadenopathie.
Zeer zelden:	Agranulocytose, aplastische anemie, pure red cell aplasia, megaloblastenanemie, reticulocytose, hemolytische anemie, pseudo-lymfoom.
Niet bekend:	Pancytopenie, anemie, beenmergfalen.
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Zeer zelden:	Hypogammaglobulinemie, angio-oedeem.
Niet bekend:	geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom).
<u>Endocriene aandoeningen</u>	
Zeer zelden:	Gynaecomastie, galactorroe, hirsutisme, abnormale schildklierfunctietests: verminderde waarden van L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, tri-jood thyroxine) en verhoogde thyroïd stimulerend hormoon (TSH)-waarden, meestal zonder klinische symptomen.
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Vaak:	Vloeistofretentie, hyponatriëmie en afgenomen bloed-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.
Zelden:	verminderde eetlust, folaatdeficiëntie.
Niet bekend:	Hyperammoniëmie
<u>Psychische stoornissen</u>	
Zelden:	Hallucinaties (visuele of akoestische), depressie, rusteloosheid, agressief gedrag, agitatie, verwardheid.
Zeer zelden:	Activering van psychose.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Duizeligheid, ataxie, slaperigheid.
Vaak:	Hoofdpijn.
Soms:	Abnormale onwillekeurige bewegingen (bijvoorbeeld tremor, asterixis, dystonie, tics), nystagmus.
Zelden:	Dyskinesie, spraakstoornissen (bijvoorbeeld dysartrie of onduidelijke spraak), choreoathetose, perifere neuropathie, paresthesie, symptomen van parese, neuromaligne syndroom.
Niet bekend	Sedatie, geheugenstoornis.

Oogaandoeningen

Vaak:	Diplopie, accommodatiestoornissen (bijvoorbeeld wazig zien).
Zelden:	Oogbewegingsstoornissen.
Zeer zelden:	Lenstroebelingen, conjunctivitis, verhoging intraoculaire druk.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden:	Gehoorstoornissen, zoals tinnitus, hyperacusis, hypoacusis, verandering van de perceptie van toonhoogte.

Hartaandoeningen

Zelden:	Cardiale prikkelgeleidingsstoornissen.
Zeer zelden:	Bradycardie, aritmieën, atrioventriculair blok met syncope, congestieve hartinsufficiëntie, verergering van coronaire hartziekte.

Bloedvataandoeningen

Zelden:	Hypertensie of hypotensie.
Zeer zelden:	Circulatoire collaps, tromboflebitis, embolie (bijvoorbeeld pulmonaire embolie).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden:	Pulmonale overgevoeligheidsreacties, welke worden gekenmerkt door onder andere koorts en/of dyspnoe en/of pneumonitis en/of pneumonie.

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Zeer vaak:	Misselijkheid en braken.
Vaak:	Droge mond.
Soms:	Diarree, obstipatie.
Zelden:	Abdominale pijn.

Zeer zelden:	Maagklachten, glossitis, stomatitis,
Niet bekend:	pancreatitis, smaakstoornissen. Colitis.
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	
Zelden:	Geelzucht, cholestatische, hepatocellulaire of gemengde vormen van hepatitis, cholestasis (vanishing bile duct syndroom).
Zeer zelden:	Granulomateuze hepatitis, leverfalen.
Niet bekend:	Ductopenie.
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Allergische dermatitis, urticaria, welke verschijnselen ernstig kunnen zijn.
Soms:	Dermatitis exfoliativa.
Zelden:	Systemisch lupus erythematodes, pruritus.
Zeer zelden:	Stevens-Johnson syndroom**, toxische epidermale necrolyse (TEN ofwel syndroom van Lyell)**, fotosensibiliteitsreactie, erythema multiforme en nodosum, veranderingen van de huidpigmentatie, purpura, acne, hyperhidrose, haaruitval.
Niet bekend:	Acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), lichenoïde dermatitis onychomadesis.
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Zelden:	Spierzwakte.
Zeer zelden:	Artralgie, spierpijn, spierspasme. Stoornissen van de botstofwisseling (afname van plasmacalcium en 25-hydroxy-cholecalciferol), leidend tot osteomalacie/osteoporose.
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Zeer zelden:	Tubulo interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, nierfunctiestoornissen (bijvoorbeeld albuminurie, hematurie, oligurie en verhoogde bloedureum-waarden/azotemie), frequente urinelozing, urineretentie.
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	
Zeer zelden:	Sexuele disfunctie/erectiele disfunctie, abnormale spermatogenese (met afgenomen spermatelling en/of –motiliteit).

<u>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</u>

Zeer zelden:	Acute porfyrie, (acute intermitterende porfyrie en porfyria variegata), niet-acute porfyrie (porfyria cutanea tarda).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak:	Vermoeidheid.
Vaak:	Oedeem.
Zelden:	Een zich traag ontwikkelend, vele organen betreffend, overgevoeligheidssyndroom met de volgende, in verschillende combinaties optredende, verschijnselen: koorts, exantheem, vasculitis, lymfadenopathie, pseudo-lymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, en abnormale leverfunctietests. Ook andere organen kunnen aangedaan zijn (bijvoorbeeld lever, longen, nieren, pancreas, myocard, colon).
Zeer zelden:	Anafylactische reactie, aseptische meningitis met myoclonus en perifere eosinofilie, angio-oedeem.

Onderzoeken

Zeer vaak:	Verhoogd gamma-GT (door hepatische enzyminductie).
Vaak	Gewichtstoename, verhoogd alkalische fosfatasegehalte in bloed.
Soms:	Verhoogde gehaltes aan transaminasen.
Zeer zelden:	Verhoogde waarden van cholesterol, met inbegrip van HDL-cholesterol, en van triglyceriden.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend:	Vallen (zie rubriek 4.4)

* In de context met DRESS.
** In enkele Aziatische landen ook gerapporteerd als zelden voorkomend. Zie ook rubriek 4.4.

Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken in patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met carbamazepine. Het mechanisme van de beïnvloeding van het bot metabolisme 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).

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

Symptomen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Hyponatriëmie, mogelijk metabole acidose, eventueel hyperglykemie, waterintoxicatie ten gevolge van een ADH-achtig effect van carbamazepine.

Psychische stoornissen
Desoriëntatie, agitatie, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen
Depressie van het centrale zenuwstelsel, slaperigheid, verminderd bewustzijn, coma, onduidelijke spraak, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, aanvankelijk hyperreflexie, later hyporeflexie, convulsies, psychomotorische stoornissen, myoclonus.

Oogaandoeningen
Wazig zien, mydriasis.

Hartaandoeningen
Tachycardie, prikkelgeleidings-stoornissen met verwijding van het QRS-complex, syncope in samenhang met hartstilstand.

Bloedvataandoeningen
Hypotensie, soms hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Ademdepressie, longoedeem.

Maagdarmstelselaandoeningen
Braken, vertraagde lediging van de maag, verminderde darmmotiliteit.

Nier- en urinewegaandoeningen
Urineretentie, oligurie of anurie, vloeistofretentie.

Algemene aandoeningen en toedieningssplaatsstoornissen
Hypothermie.

Skeletspierstelselaandoeningen
Er zijn enkele gevallen van rhabdomyolyse gemeld in verband met carbamazepine-toxiciteit

Onderzoeken
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 kan nodig zijn. Bepaling van de plasmaconcentratie is wenselijk om een bevestiging te verkrijgen, dat er sprake is van carbamazepine-vergiftiging en kan behulpzaam zijn bij de vaststelling van de mate van de overdosering. Absorptieverminderende therapie kan bestaan uit herhaalde toediening van geactiveerde kool, zo nodig in combinatie met osmotisch laxans. Bij een ernstige carbamazepine-intoxicatie bestaat het risico op afname van de darmperistaltiek tot ileus ten gevolge van anticholinerge eigenschappen van carbamazepine. Herhaald toedienen van geactiveerde kool zou in een dergelijke situatie kunnen leiden tot complicaties. Bij het weer op gang komen van de peristaltiek kan alsnog een dosis geactiveerde kool toegediend worden. In geval van een potentieel ernstige intoxicatie en binnen 1 uur na inname kan maagspoelen overwogen worden. Het uitvoeren van totale darmlavage kan overwogen worden bij preparaten met gereguleerde afgifte (mits goede peristaltiek en geen andere contra-indicaties).

De verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch: opname op een intensive care afdeling met hartbewaking en zorgvuldige correctie van de electrolytenbalans, behandeling van hypotensie met vocht en vasopressoren, behandeling van convulsies met benzodiazepinen.

Speciale aanbevelingen
Geactiveerde kool-hemoperfusie kan worden overwogen. Hemodialyse is de effectieve behandelmethode bij carbamazepine overdosering. High-flux hemodialyse kan worden overwogen.
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

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaat, ATC code: N03 AF01.

Carbamazepine is effectief bij eenvoudige en complexe partiële epilepsie (met of zonder secondaire generalisatie) en bij gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.

Dit middel kan zowel als monotherapie als in combinatietherapie worden toegepast.

Carbamazepine is klinisch effectief bij trigeminus neuralgie; bij het alcoholabstinentie syndroom verhoogt het de verlaagde convulsie drempel en heeft een gunstig effect op het voorkomen van onttrekkingsverschijnselen, bij diabetes insipidus centralis vermindert carbamazepine het volume van de urine en gaat carbamazepine het dorstgevoel tegen.

Als psychotropicum is carbamazepine klinisch werkzaam gebleken bij het voorkomen van manie alsmede manisch depressieve bipolaire affectieve aandoeningen, zowel toegepast als monotherapie en in combinatie met neuroleptica of lithium.

Het werkingsmechanisme van carbamazepine, het werkzaam bestanddeel van dit middel, 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.

Het voorkomen van SJS is zeer sterk toegenomen bij dragers van het HLA-B*1502 allel. Dragerschap van dit allel komt hoofdzakelijk voor bij 10 tot 15% van alle patiënten met een Zuid-Oost Aziatische afkomst (Zuid-China, Taiwan) en 1 tot 4% van de bevolking van Zuid- en Oost-Azië.

Gebaseerd op dieronderzoek blijkt carbamazepine een enigszins sterkere werking te hebben dan de actieve metaboliet carbamazepine-10,11 epoxide.

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.

Biotransformatie
Carbamazepine wordt in de lever gemetaboliseerd, waarbij de epoxide-diol-stofwisselingsweg de belangrijkste is, waarbij de belangrijkste gevormde metabolieten het 10,11-transdiolderivaat en zijn glucuronide zijn. Het cytochroom P450 3A4 is geïdentificeerd als het belangrijkste iso-enzym bij de vorming van het carbamazepine-10,11 epoxide uit carbamazepine. Humaan microsomale epoxide hydrolase is geïdentificeerd als het enzym verantwoordelijk voor de formering van het 10,11-transdiol derivaat van carbamazepine-10,11 epoxide.

Carbamazepine is een potente inductor van CYP3A4 en andere fase I en fase II enzymsystemen in de lever (zie rubriek 4.5).

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 enzymsysteem 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 geproduceerd door UGT2B7.

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.

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

Ouderen (65 jaar en ouder)
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.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carginogeniteit
Bij ratten die gedurende 2 jaar met carbamazepine werden behandeld bleek de incidentie van het

optreden van hepatocellulaire tumoren bij vrouwtjes en benigne testiculaire tumoren bij mannetjes verhoogd te zijn. De relevantie van deze resultaten voor het gebruik van carbamazepine bij de mens is tot op heden onbekend.

Genotoxiciteit
Carbamazepine bleek niet genotoxisch te zijn in diverse bacteriële mutageniteitsstudies en mutageniteitsstudies bij zoogdieren.

Reproductietoxiciteit
Bij mannelijke ratten werden testis atrofie, een vermindering van het totaal aantal spermacellen en een toename in het aantal misvormde spermacellen gezien. Dit resulteerde in een verminderde vruchtbaarheid in één studie in ratten, maar niet in enkele andere studies in ratten. Uit cumulatieve gegevens van diverse dierstudies bij muizen, ratten en konijnen, bleek carbamazepine geen of geringe teratogeniteit te vertonen bij doses relevant voor de mens. Carbamazepine was teratogeen bij hoge doseringen in ratten en muizen. Verder veroorzaakte carbamazepine groeivertraging in foetussen van ratten en muizen.

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

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Buiten het zicht en bereik 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.
HDPE fles met polyethyleen dop à 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 1986
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 2 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 3 en 6.5: 5 augustus 2024.