

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbamazepine Tillomed 200 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 200 mg carbamazepine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 30 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten, met een diameter van circa 9 mm, met de inscriptie "297" aan de ene zijde en "HP" aan de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Epilepsie - gegeneraliseerde tonisch-clonische en partiële aanvallen. Carbamazepine Tillomed is geïndiceerd bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met epilepsie en bij patiënten die ongecontroleerd zijn of niet in staat zijn om hun huidige therapie tegen epilepsie te tolereren.

Let op: Carbamazepine is doorgaans niet effectief bij absences (petit mal) en myoclonische aanvallen.

De paroxismale pijn van trigeminusneuralgie.

Voor de profylaxe van manisch-depressieve psychosen bij patiënten die niet op lithiumtherapie reageren.

4.2. Dosering en wijze van toediening

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 dit allel een sterke voorspeller is voor het risico van het ernstige, met carbamazepine geassocieerde Stevens-Johnson-syndroom (zie informatie over genetisch testen en huidreacties in rubriek 4.4).

Dosering

Epilepsie:

De dosis carbamazepine moet worden aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt om een adequate controle van de aanvallen te bereiken. Bepaling van de plasmaconcentratie kan helpen bij het vaststellen van de optimale dosering. In de behandeling van epilepsie vereist de dosis carbamazepine gewoonlijk een totale plasmaconcentratie carbamazepine van circa 4 tot 12 microgram/ml (17 tot 50 micromol/liter) (zie waarschuwingen en voorzorgen).

Volwassenen: Geadviseerd wordt om bij alle toedieningsvormen van carbamazepine een geleidelijk oplopend doseringsschema te hanteren en dit af te stemmen op de behoefte van de individuele patiënt.

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen (65 jaar en ouder) Vanwege de kans op geneesmiddeleninteracties moet de dosering van carbamazepine voor oudere patiënten zeer zorgvuldig worden geselecteerd.

Kinderen en adolescenten: Geadviseerd wordt om bij alle toedieningsvormen van carbamazepine een geleidelijk oplopend doseringsschema te hanteren en dit af te stemmen op de behoefte van de individuele patiënt.

Gebruikelijke dosering 10-20 mg/kg lichaamsgewicht per dag in enkele verdeelde doses.

Leeftijd	tot 5 jaar:	Carbamazepine Tillomed tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen
	5-10 jaar:	400-600mg per dag
	10-15 jaar:	600-1000mg
	>15 jaar:	800 to 1200 mg per dag (zelfde als de dosis voor volwassenen)

Maximale aanbevolen dosering

Tot 6 jaar: 35mg/kg/dag

6-15 jaar: 1000mg/dag

>15 jaar: 1200mg/dag (zelfde als de dosis voor volwassenen).

Indien mogelijk moet Carbamazepine Tillomed als enige anti-epilepticum worden gebruikt, maar wanneer het in polytherapie wordt gebruikt wordt hetzelfde oplopende doseringspatroon geadviseerd.

Wanneer Carbamazepine Tillomed wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling voor epilepsie, dient dit geleidelijk te gebeuren terwijl de dosering van het andere anti-epilepticum/de andere anti-epileptica wordt gehandhaafd of, indien nodig, wordt aangepast (zie rubriek 4.5).

Trigeminusneuralgie

De aanvangsdosering van 200-400 mg per dag moet geleidelijk verhoogd worden tot de pijn geheel verdwenen is (meestal bij 3-4 maal 200 mg per dag). Bij de meeste patiënten is een dosering van 3 of 4 keer per dag 200 mg voldoende om een pijnvrije toestand te handhaven. In sommige gevallen kunnen doses van 1600 mg carbamazepine per dag noodzakelijk zijn. Wanneer de pijn in remissie is, moet de dosering echter geleidelijk worden verlaagd naar het laagst mogelijke onderhoudsniveau. De maximale aanbevolen dosering is 1200 mg per dag. Wanneer pijnbestrijding is verkregen, moeten er pogingen worden ondernomen om de behandeling geleidelijk af te bouwen, totdat een volgende aanval optreedt.

Speciale patiëntencategorieën

Dosering bij trigeminusneuralgie

Vanwege geneesmiddeleninteracties en de verschillende farmacokinetiek van anti-epileptica, moet de dosering van carbamazepine voor oudere patiënten zeer zorgvuldig worden geselecteerd.

Bij oudere patiënten wordt een aanvangsdosering van 100 mg tweemaal daags aanbevolen. De aanvangsdosering van 100 mg tweemaal daags moet geleidelijk verhoogd worden tot de pijn geheel verdwenen is (meestal bij 3-4 maal 200 mg per dag). De dosering moet vervolgens geleidelijk worden verlaagd naar het laagst mogelijke onderhoudsniveau. De maximale aanbevolen dosering is 1200 mg per dag. Wanneer pijnbestrijding is verkregen, moeten er pogingen worden ondernomen om de behandeling geleidelijk af te bouwen, totdat een volgende aanval optreedt.

Voor de profylaxe van manisch-depressieve psychose bij patiënten die niet op lithiumtherapie reageren:

Initiële startdosis van 400 mg per dag, in verdeelde doses, die geleidelijk wordt verhoogd totdat de symptomen onder controle zijn of tot er een totaal is bereikt van 1600 mg, gegeven in verdeelde doses. Het gebruikelijke doseringsbereik is 400-600 mg per dag, gegeven in verdeelde doses.

Speciale patiëntencategorieën

Nierinsufficiëntie / Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van carbamazepine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Carbamazepine Tillomed wordt oraal gebruikt, over het algemeen in dezelfde totale dagelijkse dosis als de conventionele toedieningsvormen van carbamazepine, maar meestal verdeeld over twee doses. Bij enkele patiënten kan het nodig zijn om bij het switchen van een andere orale doseringsvorm van carbamazepine naar Carbamazepine Tillomed tabletten met verlengde afgifte, de totale dagelijkse dosis te verhogen, met name wanneer het wordt gebruikt in polytherapie. Als startdosering van Carbamazepine Tillomed in monotherapie wordt 100-200 mg eenmaal of tweemaal daags aanbevolen. Dit kan worden gevolgd door een langzame stijging van de dosering tot de beste respons wordt bereikt; vaak is dat 800-1200 mg per dag. In sommige gevallen kan 1600 mg of zelfs 2000 mg per dag noodzakelijk zijn.

De tabletten moeten tijdens, na of tussen een maaltijd worden ingenomen met een glas water. De tabletten met verlengde afgifte moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd of geplet.

4.3. Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor carbamazepine of structureel verwante geneesmiddelen (bijv. tricyclische antidepressiva) of een ander bestanddeel van de formulering.
- Patiënten met atrioventriculair blok, beenmergdepressie in de anamnese of hepatische porfyrie in de anamnese (bijv. acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).
- Het gebruik van carbamazepine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAOI's) (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Agranulocytose en aplastische anemie zijn in verband gebracht met carbamazepine; maar vanwege de zeer lage incidentie van deze aandoeningen zijn relevante risicoschattingen voor

carbamazepine echter lastig te maken. Het totale risico in de algemene onbehandelde populatie is geschat op 4,7 personen per miljoen per jaar voor agranulocytose en 2,0 personen per miljoen per jaar voor aplastische anemie.

Een verminderd aantal trombocyten of leukocyten treedt soms tot vaak op in samenhang met het gebruik van carbamazepine. Niettemin dienen, vóór aanvang van de behandeling en periodiek gedurende de behandeling, de waarden van het complete bloedbeeld, inclusief trombocyten, en mogelijk reticulocyten en serumijzer, te worden vastgesteld.

De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van vroegtijdige toxische tekenen en symptomen van een eventueel hematologisch probleem, en ook van symptomen van dermatologische of leverreacties. Als zich reacties voordoen zoals koorts, keelpijn, huiduitslag, mondulceraties, gemakkelijk voorkomende bloedingstoring, petechiën of purpura, moet men de patiënt aanraden onmiddellijk zijn arts te raadplegen.

Indien tijdens de behandeling zeer lage of sterk verlaagde aantallen leukocyten of trombocyten worden waargenomen, moeten de patiënt en het complete bloedbeeld zorgvuldig worden bewaakt (zie rubriek 4.8). De behandeling met carbamazepine dient echter te worden gestaakt als de patiënt leukopenie ontwikkelt die ernstig of progressief is of die gepaard gaat met klinische manifestaties, bijv. koorts of keelpijn. De behandeling met carbamazepine moet ook worden gestaakt, indien er enig bewijs van een significante beenmergdepressie optreedt.

Voorafgaand aan de behandeling met carbamazepine en op gezette tijden daarna dient de leverfunctie te worden getest, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van een leveraandoening en bij oudere patiënten. Bij een verergerde leverfunctiestoornis of een acute leverziekte moet de behandeling met carbamazepine onmiddellijk worden gestaakt.

Bepaalde leverfunctietests kunnen bij patiënten die carbamazepine krijgen, afwijkende resultaten geven, met name in geval van gammaglutamyltransferase. Dit komt waarschijnlijk door hepatische enzyminductie. Enzyminductie kan ook leiden tot lichte stijging van alkalische fosfatase. Deze versterking van de metaboliserende capaciteit van de lever is geen indicatie voor de terugtrekking van carbamazepine.

Ernstige leverreacties op carbamazepine komen zeer zelden voor. Het optreden van tekenen en symptomen van leverdisfunctie of actieve leverziekte dient met urgentie te worden beoordeeld en de behandeling met carbamazepine moet worden gestaakt in afwachting van de resultaten van de beoordeling.

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptische middelen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor carbamazepine niet uit.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en een juiste behandeling dient overwogen te worden. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag optreden.

Er zijn zeer zelden ernstige dermatologische reacties, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN: ook wel Lyell-syndroom genoemd) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS) gemeld met carbamazepine. Patiënten met ernstige dermatologische reacties moeten mogelijk in het ziekenhuis worden opgenomen, aangezien deze reacties levensbedreigend of zelfs fataal kunnen zijn. De meeste gevallen van SJS/TEN doen zich voor in de eerste maanden van de behandeling met carbamazepine. Deze reacties komen naar schatting voor bij 1-6 op de 10.000 nieuwe gebruikers in landen met hoofdzakelijk een Kaukasische bevolking. Indien er tekenen en symptomen optreden die op ernstige huidreacties (bijv. SJS, Lyell-

syndroom/TEN) duiden, moet de behandeling met carbamazepine onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Huidreacties

Tijdens de 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 op de 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).

HLA-B*1502-allel - populaties van Han-Chinese, Thaise of andere populaties van Aziatische afkomst

HLA-B*1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise afkomst blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Voordat behandeling met carbamazepine wordt gestart, dienen deze personen 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 bij wie de testuitslag voor HLA-B*1502 negatief is, hebben een laag risico voor SJS, hoewel de reacties nog steeds zeer zelden kunnen voorkomen.

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 populaties (bijv. meer dan 15% op de Filipijnen en in Maleisië) kan bij risicopopulaties genetisch onderzoek naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

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

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens suggereren dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane bijwerkingen, waaronder het SJS, TEN, geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS), of minder ernstige acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze huiduitslag (zie rubriek 4.8) bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

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

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen van Noord-Europese afkomst, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling ondersteunen van een HLA-A*3101-screening voordat een behandeling met carbamazepine wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse afkomst bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Andere dermatologische reacties

Milde huidreacties, zoals een geïsoleerd maculeus of maculopapuleus exantheem, kunnen zich ook voordoen en zijn meestal van voorbijgaande aard en ongevaarlijk. Deze verdwijnen meestal binnen enkele dagen of weken, hetzij tijdens de voortgezette behandeling hetzij na een verlaging van de dosering. Aangezien het moeilijk kan zijn om de eerste tekenen van meer ernstige huidreacties te onderscheiden van lichte voorbijgaande reacties, moet de patiënt echter onder nauwlettend toezicht worden gehouden, met het in acht nemen van de onmiddellijke stopzetting van de medicatie als de reactie zou verergeren bij voortgezet gebruik.

Het HLA-B*1502-allel bleek geen risico op minder ernstige cutane bijwerkingen van carbamazepine te kunnen voorspellen, zoals overgevoeligheidssyndroom bij anti-epileptica of niet-ernstige huiduitslag (maculopapuleuze eruptie).

Overgevoeligheid

Carbamazepine kan overgevoelighedsreacties uitlokken, inclusief geneesmiddelheidsuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), reactivering van HHV6 gepaard gaande met DRESS, een vertraagde overgevoelighedsstoornis in meerdere organen, waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bileduct- syndroom (destructie en verlies van intrahepatische galwegen) in verschillende combinaties kunnen voorkomen. Ook andere organen kunnen worden aangetast (bijv. longen, nieren, pancreas, myocard, colon), zie rubriek 4.8.

In het algemeen moet de behandeling met carbamazepine onmiddellijk worden gestaakt als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op overgevoelighedsreacties.

Patiënten die overgevoelighedsreacties hebben gekregen na gebruik van carbamazepine moeten op de hoogte gebracht worden van het feit dat 25-30% van hen overgevoelighedsreacties kunnen krijgen na gebruik van oxcarbazepine.

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

Carbamazepine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gemengde vormen van aanvallen, inclusief typische of atypische absences. Bij al deze aandoeningen kan carbamazepine de aanvallen verergeren. Bij verergering van de aanvallen dient het gebruik van carbamazepine te worden gestaakt. Bovendien suggereren anekdotische aanwijzingen dat verergering van aanvallen kan optreden bij patiënten met atypische absences.

Er kan een stijging in de frequentie van aanvallen optreden bij het switchen van een orale toedieningsvorm naar een suppositorium.

Dosisverlaging en onthoudingsverschijnselen

Een abrupt staken van de behandeling met carbamazepine kan plotselinge aanvallen uitlokken. Daarom dient de behandeling met carbamazepine geleidelijk gestopt te worden. Als de behandeling met carbamazepine abrupt moet worden gestaakt bij een patiënt met epilepsie, dient de overstap naar een ander anti-epilepticum zo nodig onder bescherming van een geschikt geneesmiddel plaats te vinden.

Endocrinologische effecten

Tijdens gelijktijdige behandeling met carbamazepine en hormonale anticonceptiva zijn doorbraakbloedingen opgetreden. De betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva kan negatief worden beïnvloed door carbamazepine. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet daarom worden aangeraden om alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen tijdens het gebruik van carbamazepine.

Patiënten die carbamazepine gebruiken en een hormonaal anticonceptivum nodig hebben dienen een middel te krijgen dat niet minder dan 50µg oestrogeen bevat of dienen een andere, niet-hormonale anticonceptiemethode te overwegen.

Controle van de plasmaspiegels

Hoewel er geen duidelijke correlatie bestaat tussen de dosering en de plasmaspiegels van carbamazepine, en tussen de plasmaspiegels en de klinische werkzaamheid of tolerantie, kan in onderstaande situaties controle van de plasmaspiegels zinvol zijn: een dramatische toename van de frequentie van de aanvallen/controle van de therapietrouw, tijdens de zwangerschap, bij de behandeling van kinderen of adolescenten; bij vermoede absorptiestoornissen; bij vermoede toxiciteit als meer dan één geneesmiddel wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Voorzorgsmaatregelen

Carbamazepine mag slechts na een strenge evaluatie van de baten/risico-verhouding en onder streng toezicht voorgeschreven worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart-, lever- of nieraandoeningen, met ongewenste hematologische reacties op andere geneesmiddelen of bij wie behandelingen met carbamazepine onderbroken werden.

Aangeraden wordt om een volledige urine-analyse en bloedureumstikstof-bepaling (BUN) uit te voeren, vóór het begin van de behandeling en op gezette tijden daarna.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie kan optreden bij gebruik van carbamazepine. Bij patiënten met bestaande nieraandoeningen die gepaard gaan met lage natriumwaarden of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met natriumverlagende geneesmiddelen (bijv. diuretica, geneesmiddelen die de ADH secretie beïnvloeden), dient het natriumgehalte te worden gemeten voordat de behandeling met carbamazepine wordt gestart. 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. Deze risicofactoren gelden met name voor oudere patiënten. Wanneer hyponatriëmie wordt vastgesteld, is vloeistofbeperking een belangrijke tegenmaatregel, indien klinisch geïndiceerd.

Hypothyreoïdie

Carbamazepine kan de serumconcentratie van schildklierhormonen verlagen via enzyminductie, zodat bij patiënten met hypothyreoïdie een hogere dosis van schildklierhormoonsubstitutie therapie nodig is.

Daarom wordt controle van de schildklierfunctie aanbevolen, zodat de dosering van de schildklierhormoonsubstitutie therapie kan worden aangepast.

Anticholinerge effecten

Carbamazepine heeft een licht anticholinergische activiteit laten zien. Patiënten met een verhoogde intra-oculaire druk of urineretentie dienen daarom tijdens de behandeling zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.8).

Psychische effecten

Er moet rekening gehouden worden met de kans op activering van een latente psychose en, bij oudere patiënten, agitatie of verwardheid.

Interacties

Gelijktijdige toediening van carbamazepine met CYP3A4-remmers of remmers van epoxide-hydrolase kan bijwerkingen induceren (verhoging van de plasmaconcentraties van respectievelijk carbamazepine of carbamazepine-10,11-epoxide). De dosering van carbamazepine moet dienovereenkomstig worden aangepast en/of de plasmaspiegels moeten worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren met carbamazepine kan de plasmaconcentratie van carbamazepine en het therapeutische effect hiervan verlagen, terwijl stopzetting van een CYP3A4-inductor de plasmaconcentratie van carbamazepine kan verhogen. Het kan nodig zijn om de dosering carbamazepine aan te passen.

Carbamazepine is een krachtige inductor van CYP3A4 en andere fase I en fase II enzymsystemen in de lever en kan derhalve plasmaspiegels reduceren van comedatie die hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd door inductie van het metabolisme ervan. Zie rubriek 4.5.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewaarschuwd dat gelijktijdig gebruik van carbamazepine met hormonale anticonceptiva ervoor kan zorgen dat deze anticonceptiva niet meer goed werken (zie rubriek 4.5. en 4.6). Alternatieve niet-hormonale vormen van anticonceptie worden aanbevolen tijdens het gebruik van carbamazepine.

Vallen

Carbamazepine-behandeling is geassocieerd met ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen het risico op vallen, en daarmee op fracturen of ander letsel, vergroten. Voor patiënten met ziekten, aandoeningen of medicatie die deze bijwerkingen zouden kunnen verergeren, moet periodiek een complete beoordeling van het risico op vallen worden overwogen voor patiënten die langdurig worden behandeld met Carbamazepine Tillomed.

Interferentie met serologische tests

Als gevolg van interferentie kan carbamazepine een valspositieve reactie geven in de HPLC-analyse die werd gebruikt tijdens de bepaling van perfenazine-waarden.

Carbamazepine en de 10,11-epoxide metaboliet kunnen leiden tot valspositieve concentratie van tricyclische antidepressiva in immunologische onderzoeken met gepolariseerde fluorescentie.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carbamazepine vertoont interacties met veel andere geneesmiddelen. Daarom is voorzichtigheid altijd geboden wanneer carbamazepine wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen.

Farmacokinetische interacties

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) is het belangrijkste enzym dat de vorming van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide katalyseert. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine, die bijwerkingen kunnen veroorzaken. Gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inductor kan de snelheid van het carbamazepinemetabolisme verhogen, wat leidt tot een mogelijke afname van de carbamazepineconcentratie in het serum en van het therapeutische effect.

Op dezelfde manier kan staken van het gebruik van een CYP3A4-inductor de snelheid van het carbamazepinemetabolisme verminderen, wat leidt tot verhoogde carbamazepineconcentraties in het plasma.

Carbamazepine is een krachtige inductor van CYP3A4 en andere fase I en fase II enzymsystemen in de lever en kan derhalve plasmaspiegels reduceren van comedica die hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd door inductie van het metabolisme ervan.

Humaan microsomaal epoxide hydrolase werd geïdentificeerd als het enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van het 10,11-transdiolderivaat van carbamazepine-10,11 epoxide. Het gelijktijdig toedienen van remmers van het humaan microsomaal epoxide hydrolase zou kunnen resulteren in verhoogde carbamazepine-10,11 epoxide plasmaconcentraties.

Carbamazepine induceert veel enzymen die werkzame stoffen, transporters, bijv. CYP3A, CYP2C8, 9 en 19, CYP2B6, UGT's (glucuronidering) en het transportproteïne p-glycoproteïne (Pgp) metaboliseren. Daarom kan gelijktijdige behandeling met carbamazepine de eliminatie vergroten van een groot aantal werkzame stoffen waarvan het metabolisme door deze enzymen wordt gekatalyseerd. De plasmaconcentratie van dergelijke werkzame stoffen kan daarom verlaagd zijn met een verminderd of geen effect tot gevolg. Inductie van Pgp kan leiden tot verlaagde plasmaconcentratie en verminderde distributie van middelen die door dit eiwit worden getransporteerd, bijv. digoxine, fexofenadine, dabigatran, etexilaat en sofosbuvir. Het inducerende effect van carbamazepine bereikt een maximum na ongeveer 2 weken behandeling met carbamazepine en kan tot minstens 2 weken na de behandeling aanhouden.

Interacties die leiden tot een contra-indicatie

Het gebruik van carbamazepine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers); voordat carbamazepine wordt toegediend moet met het gebruik van MAO-remmers ten minste 2 weken worden gestopt of langer als de klinische situatie dat toelaat (zie contra-indicaties).

Middelen die de plasmaspiegels van carbamazepine kunnen verhogen:

Aangezien verhoogde carbamazepine-plasmaspiegels bijwerkingen kunnen veroorzaken (bijv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), moet de dosering van carbamazepine dienovereenkomstig worden aangepast en/of de plasmaspiegels worden gecontroleerd wanneer carbamazepine gelijktijdig met onderstaande stoffen wordt gebruikt:

Analgetica, anti-inflammatoire geneesmiddelen: dextropropoxyfeen.

Androgenen: danazol.

Antibiotica: macroliden (bijv. erytromycine, claritromycine), ciprofloxacine.

Antidepressiva: fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, trazodon.

Anti-epileptica: vigabatrine.

Antimycotica: azolen (bijv. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Alternatieve anticonvulsiva kunnen aanbevolen worden bij patiënten die behandeld worden met voriconazol of itraconazol.

Antihistaminica: loratadine.

Antipsychotica: olanzapine.

Antituberculosemiddelen: isoniazide.

Antivirale middelen: proteaseremmers voor de behandeling van HIV (bijv. ritonavir).

Koolzuuranhydraseremmers: acetazolamide.

Cardiovasculaire middelen: diltiazem, verapamil.

Gastro-intestinale geneesmiddelen: mogelijk cimetidine, omeprazol.

Andere interacties: grapefruitsap, nicotinamide (uitsluitend bij hoge dosering).

Middelen die de plasmaspiegels van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen verhogen:

Aangezien verhoogde carbamazepine-10,11-epoxide plasmaspiegels bijwerkingen kunnen veroorzaken (bijv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), moet de dosering van carbamazepine dienovereenkomstig worden aangepast en/of de plasmaspiegels worden gecontroleerd wanneer carbamazepine gelijktijdig met onderstaande stoffen wordt gebruikt:

Quetiapine, primidon, progabide, valproïnezuur, valnoctamide en valpromide.

Middelen die de plasmaspiegels van carbamazepine kunnen verlagen:

Mogelijk moet de dosis carbamazepine worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met de onderstaande middelen:

Anti-epileptica: oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne (om intoxicatie met fenytoïne en subtherapeutische concentraties van carbamazepine te voorkomen is het raadzaam om de plasmaconcentratie van fenytoïne aan te passen tot 13 microgram/ml alvorens carbamazepine aan de

behandeling toe te voegen) en fosfenytoïne, primidon, en, hoewel de gegevens gedeeltelijk tegenstrijdig zijn, mogelijk ook clonazepam.

Antineoplastische middelen: cisplatine of doxorubicine.

Antituberculosemiddelen: rifampicine.

Bronchodilatoren of middelen tegen astma: theofylline, aminofylline.

Dermatologische geneesmiddelen: isotretinoïne.

Andere interacties: kruidenpreparaten die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Wegens mogelijke interacties tijdens combinatietherapie van epilepsie, dienen de plasmaconcentraties regelmatig gecontroleerd te worden, en moet de dosering zo nodig worden aangepast. Bloedtests van de respectievelijke plasmaconcentraties kunnen per patiënt verschillen, en zijn doorgaans bidirectioneel.

De serumconcentratie van carbamazepine kan dalen door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Dit komt door inductie van enzymen die het geneesmiddel metaboliseren. Dit kan nog tenminste twee weken voortduren nadat de behandeling met sint-janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt sint-janskruid gebruikt, moet de serumconcentratie van carbamazepine worden bewaakt en het gebruik van sint-janskruid worden gestaakt. De concentratie carbamazepine kan stijgen wanneer het gebruik van sint-janskruid wordt gestaakt. De dosis carbamazepine moet mogelijk worden aangepast.

Effect van carbamazepine op de plasmaconcentratie van concomitante geneesmiddelen:

Carbamazepine kan de plasmaconcentratie van bepaalde geneesmiddelen verlagen of de werking ervan verminderen of tenietdoen, als gevolg van het inducerende effect op metaboliserende enzymen en het transporteiwit P-gp. Van de volgende geneesmiddelen moet de dosering mogelijk worden aangepast aan de klinische vereisten:

Analgetica, ontstekingsremmers: buprenorfine, methadon, paracetamol (langdurig gebruik van carbamazepine en paracetamol (acetaminofen) kan leiden tot hepatotoxiciteit), tramadol.

Antibiotica: doxycycline, rifabutine.

Anticoagulantia: orale anticoagulantia (bijv. warfarine, acenocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban).

Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserine, sertraline, trazodon, tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine).

Anti-emetica: aprepitant

Anti-epileptica: clobazam, clonazepam, ethosuximide, lamotrigine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, primidon, tiagabine, topiramaat, valproïnezuur, zonisamide. Om intoxicatie met fenytoïne en subtherapeutische concentraties van carbamazepine te voorkomen is het raadzaam om de plasmabehandeling aan te passen. Er zijn zelden voorkomende gevallen gemeld van een stijging van de plasmaconcentratie van mefenytoïne.

Antimycotica: itraconazol, voriconazol. Alternatieve anticonvulsiva kunnen aanbevolen worden bij patiënten die behandeld worden met voriconazol of itraconazol.

Anthelminthica: albendazol.

Antineoplastica: imatinib, cyclofosfamide, lapatinib, temsirolimus.

Antipsychotica: clozapine, haloperidol en bromperidol, olanzapine, quetiapine, risperidon, aripiprazol, paliperidon.

Antivirale middelen: proteaseremmers voor de behandeling van HIV (bijv. indinavir, ritonavir, saquinavir).

Anxiolytica: alprazolam.

Bronchodilatoren of middelen tegen astma: theofylline.

Anticonceptiva: hormonale anticonceptiva (alternatieve anticonceptiemethoden dienen overwogen te worden).

Cardiovasculaire geneesmiddelen: calciumantagonisten (dihydropyridine-groep) bijv. felodipine, digoxine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cerivastatine, ivabradine.

Corticosteroiden: corticosteroiden (bijv. prednisolon, dexamethason).

Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen: tadalafil.

Immunosuppressiva: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Schildkliermiddelen: levothyroxine.

Andere geneesmiddeleninteracties: oestrogeen en/of progesteron bevattende geneesmiddelen.

Combinaties die specifieke aandacht vereisen:

Er is gemeld dat gelijktijdig gebruik van carbamazepine en levetiracetam de door carbamazepine geïnduceerde toxiciteit verhoogt.

Er is gemeld dat gelijktijdig gebruik van carbamazepine en isoniazide de door isoniazide geïnduceerde hepatotoxiciteit verhoogt.

De combinatie van lithium en carbamazepine kan leiden tot versterkte neurotoxiciteit, ook als de plasmaconcentraties van lithium binnen het therapeutische bereik vallen. Gecombineerd

gebruik van carbamazepine met metoclopramide of antipsychotica, bijv. haloperidol, thioridazine, kan ook leiden tot een toename van neurologische bijwerkingen.

Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met sommige diuretica (hydrochloorthiazide, furosemide) kan leiden tot symptomatische hyponatriëmie.

Carbamazepine kan de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia (bijv. pancuronium) antagoneer. De dosering daarvan moet worden verhoogd en bij de patiënten moet zorgvuldig worden gecontroleerd of de neuromusculaire blokkade eventueel sneller opgeheven wordt dan verwacht.

Net als andere psychoactieve middelen kan carbamazepine de alcoholtolerantie verlagen. Daarom is het raadzaam dat de patiënt afziet van het gebruik van alcoholische dranken.

Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met direct werkende orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban) kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van direct werkende orale anticoagulantia, wat het risico van trombose met zich meebrengt. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt nauwlettender controle op tekenen en symptomen van trombose daarom aangeraden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Als gevolg van enzyminductie kan carbamazepine leiden tot falen van het therapeutische effect van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden aangeraden om een alternatieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling met dit middel en gedurende de 2 weken na de laatste dosis.

Zwangerschap

Carbamazepine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en risico's (als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus).

Samenvatting van de risico's

Het is bekend dat pasgeborenen van moeders met onbehandelde epilepsie vaker ontwikkelingsstoornissen vertonen dan andere zuigelingen, inclusief misvormingen. Ontwikkelingsstoornissen en misvormingen, waaronder spina bifida, evenals andere aangeboren afwijkingen bijv. craniofaciale afwijkingen zoals hazenlip/gespleten verhemelte, cardiovasculaire misvormingen, hypospadiëën en anomalieën van verschillende lichaamssystemen zijn gemeld in verband met het gebruik van carbamazepine. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening. Op basis van gegevens in een Noord-Amerikaans zwangerschapsregister bedroeg het percentage belangrijke aangeboren afwijkingen, gedefinieerd als een structurele anomalie met chirurgische, medische of cosmetische relevantie, gediagnosticeerd binnen 12 weken na de geboorte, 3,0% (95% BI 2,1 tot 4,2%) bij moeders die in het eerste trimester werden blootgesteld aan een monotherapie van carbamazepine en 1,1% (95% BI 0,35 tot 2,5%) bij zwangere vrouwen die geen anti-epilepticum gebruikten (relatief risico 2,7, 95% BI 1,1 tot 7,0).

Klinische overwegingen

Op grond van deze gegevens geldt het volgende:

- Zwangere vrouwen met epilepsie dienen met speciale zorg te worden behandeld.
- Als vrouwen die carbamazepine gebruiken zwanger worden of zwanger willen worden, of als de noodzaak om een behandeling met carbamazepine op te starten zich voordoet tijdens de

zwangerschap, dienen de verwachte voordelen van het geneesmiddel zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's, met name in de eerste 3 maanden van de zwangerschap.

- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient carbamazepine waar mogelijk als monotherapie te worden voorgeschreven, aangezien de incidentie van aangeboren afwijkingen bij baby's van vrouwen die met een combinatie van anti-epileptica zijn behandeld, groter is dan bij baby's van moeders die één van de individuele middelen als monotherapie kregen. Het risico op afwijkingen na blootstelling aan carbamazepine als polytherapie kan variëren, afhankelijk van de specifieke middelen die werden gebruikt, en kan groter zijn in polytherapiecombinaties met o.a. valproaat.

- De laagste effectieve doses van carbamazepine dienen te worden gegeven en controle van de plasmaconcentraties wordt aanbevolen. De plasmaconcentratie kan worden gehandhaafd in het lagere deel van het therapeutische bereik van 4 tot 12 microgram/ml, mits de aanvallen onder controle blijven. Er zijn aanwijzingen die erop duiden dat het risico op afwijkingen bij carbamazepine dosisafhankelijk kan zijn, d.w.z. dat bij een dosis van <400 mg carbamazepine per dag de percentages afwijkingen lager waren dan bij hogere doses carbamazepine.

- Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

- Tijdens de zwangerschap mag een doeltreffende anti-epileptische behandeling niet onderbroken worden, aangezien een verergering van de ziekte schadelijk is voor zowel de moeder als de foetus.

Bewaking en preventie

Het is bekend dat een foliumzuurdeficiëntie kan optreden tijdens een zwangerschap. Anti-epileptica kunnen dit tekort verergeren. Dit tekort kan bijdragen aan een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen bij de baby's van behandelde vrouwen met epilepsie. Daarom wordt een foliumzuursupplement aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap.

Bij de neonaat

Om bloedingsstoornissen bij de baby te voorkomen, wordt ook aanbevolen om zowel aan de moeder tijdens de laatste weken van de zwangerschap als aan de neonaat, vitamine K₁ te geven.

Er zijn een paar gevallen geweest van neonatale insulten en/of respiratoire depressie als gevolg van gelijktijdig gebruik door de moeder van carbamazepine en een ander anti-epilepticum. Er zijn ook enkele gevallen van neonataal braken, diarree en/of minder goed eten gemeld in verband met carbamazepine-gebruik door de moeder. Deze reacties kunnen uitingen zijn van een neonataal ontwenningssyndroom.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Samenvatting van de risico's

Carbamazepine wordt uitgescheiden in de moedermelk (circa 25-60% van de plasmaconcentratie). De voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen het risico van bijwerkingen voor het kind. Moeders die carbamazepine gebruiken mogen hun baby borstvoeding geven, mits de baby wordt geobserveerd voor mogelijke bijwerkingen (bijv. overmatige slaperigheid, allergische huidreactie). Er zijn enkele meldingen geweest van cholestatische hepatitis bij neonaten die aan carbamazepine waren blootgesteld vóór de geboorte en/of tijdens de borstvoeding. Daarom moeten baby's die borstvoeding krijgen van moeders die met carbamazepine worden behandeld, nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen.

Vruchtbaarheid

In zeer zeldzame gevallen zijn een verminderde vruchtbaarheid bij de man en/of abnormale spermatogenese gemeld.

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

Het reactievermogen van de patiënt kan verminderd worden door de medische aandoening, wat aanvallen tot gevolg heeft, en er zijn bijwerkingen gemeld waaronder duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, accommodatie-stoornissen en wazig zien, vooral aan het begin van de behandeling met carbamazepine of bij een dosisaanpassing. Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Met name aan het begin van de behandeling met carbamazepine of wanneer de startdosering te hoog is, of bij de behandeling van oudere patiënten, kunnen bepaalde bijwerkingen zeer vaak of vaak voorkomen, bijv. bijwerkingen m.b.t. het CZS (duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, slaperigheid, vermoeidheid, diplopie); maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken), evenals allergische huidreacties.

De dosisgerelateerde bijwerkingen nemen meestal binnen enkele dagen af, hetzij spontaan, hetzij na een tijdelijke dosisverlaging. Het optreden van CZS-bijwerkingen kan een manifestatie zijn van relatieve overdosering of van significante schommelingen in de plasmaconcentratie. In dergelijke gevallen is het raadzaam om de plasmaconcentratie te bewaken en de dagelijkse dosering te verdelen in kleinere (d.w.z. 3-4) doses.

Bijwerkingen in tabelvorm, verkregen uit klinische onderzoeken en uit spontane meldingen

Bijwerkingen verkregen uit klinische onderzoeken worden gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Voorts is de corresponderende frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Niet bekend</i> **	reactivatie van de infectie met humaan herpesvirus 6.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	leukopenie
<i>Vaak</i>	trombocytopenie, eosinofilie.
<i>Zelden</i>	leukocytose, lymfadenopathie.
<i>Zeer zelden</i>	agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie, 'pure red cell' aplasie, bloedarmoede, megaloblastische anemie, reticulocytosis, hemolytische anemie.
<i>Niet bekend</i>	Beenmergdepressie
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Zelden</i>	een vertraagde overgevoeligheidsstoornis in meerdere organen, waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bileduct- syndroom (destructie en verlies van intrahepatische galwegen) in

	verschillende combinaties kunnen voorkomen. Ook andere organen kunnen worden aangetast (bijv. lever, longen, nieren, pancreas, myocard, colon).
<i>Zeer zelden</i>	anafylactische reactie, oedeem angio-oedeem, hypogammaglobulinemie.
<i>Niet bekend**</i>	Geneesmiddeldrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Endocriene aandoeningen	
<i>Vaak</i>	Oedeem, vochtretentie, gewichtstoename, hyponatriëmie en verminderde bloedosmolariteit als gevolg van een antidiuretisch hormoon (ADH)-achtig effect, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot waterintoxicatie met lethargie, braken, hoofdpijn, verwarde toestand, en neurologische stoornissen.
<i>Zeer zelden</i>	galactorroe, gynaecomastie,
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zelden</i>	folaatdeficiëntie, verminderde eetlust.
<i>Zeer zelden</i>	porfyrie acuut (acute intermitterende porfyrie en porphyria variegata), porfyrie niet-acuut (porphyria cutanea tarda).
Psychische stoornissen	
<i>Zelden</i>	hallucinaties (visueel of auditief), depressie, agressie, agitatie, rusteloosheid, verwarde toestand.
<i>Zeer zelden</i>	Activering van psychose
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	ataxie, duizeligheid, slaperigheid.
<i>Vaak</i>	diplopie, hoofdpijn.
<i>Soms</i>	abnormale onbedoelde bewegingen (bijv. tremor, asterixis, dystonie, tics), nystagmus.
<i>Zelden</i>	dyskinesie, oogbewegingsafwijking, spraakstoornissen (bijv. dysartrie of onduidelijke spraak), choreoathetose, perifere neuropathie, paresthesie, en parese.
<i>Zeer zelden</i>	neuroleptisch maligne syndroom, aseptische meningitis met myoclonus en perifere eosinofilie, dysgeusie.
<i>Niet bekend**</i>	sedatie, verminderd geheugen
Oogaandoeningen	
<i>Vaak</i>	accommodatiestoornissen (bijv. wazig zien)
<i>Zeer zelden</i>	lenticulaire troebelingen, conjunctivitis.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	gehoorstoornissen, bijv. tinnitus, hyperacusis, hypoacusis, gewijzigde toonhoogteperceptie.
Hartaandoeningen	
<i>Zelden</i>	hartgeleidingsstoornissen.
<i>Zeer zelden</i>	aritmie, atrioventriculair blok met syncope, bradycardie, hartfalen congestief, kransslagaderaandoening verergerd.
Bloedvataandoeningen	
<i>Zelden</i>	Hypertensie of hypotensie, vasodilatatie
<i>Zeer zelden</i>	circulatoire collaps, embolie (bijv. longembolie), tromboflebitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	pulmonale overgevoeligheid, gekenmerkt door bijv. koorts, dyspneu, pneumonitis of pneumonie.
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	braken, misselijkheid.
<i>Vaak</i>	droge mond; met suppositoria kan rectale irritatie voorkomen.
<i>Soms</i>	diarree, constipatie.
<i>Zelden</i>	abdominale pijn.
<i>Zeer zelden</i>	Pancreatitis, glossitis, stomatitis.
<i>Niet bekend**</i>	colitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden</i>	hepatitis van het cholestatische, parenchymateuze (hepatocellulaire) of gemengde type, vanishing bile duct-syndroom, geelzucht.
<i>Zeer zelden</i>	leverfalen, granulomateuze leverziekte.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	urticaria, die ernstig kunnen zijn allergische dermatitis,.
<i>Soms:</i>	exfoliatieve dermatitis.
<i>Zelden</i>	systemische lupus erythematosus, pruritus.
<i>Zeer zelden</i>	Stevens-Johnson-syndroom*, toxische epidermale necrolyse, fotosensitiviteitsreactie, erythema multiforme, erythema nodosum, pigmentatiestoornis, purpura, acne, hyperhidrose, alopecia, hirsutisme.
<i>Niet bekend**</i>	acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)***, lichenoïde keratose, onychomadesis.
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zelden</i>	spierzwakte.
<i>Zeer zelden:</i>	stoornissen van de botstofwisseling (afname van plasmacalcium en 25- hydroxy-cholecalciferol), leidend tot osteomalacie/osteoporose, artralgie myalgie, spierspasmen.
<i>Niet bekend**</i>	fractuur
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	tubulo-interstitiële nefritis, nierfalen, nierinsufficiëntie (bijv. albuminurie, hematurie, oligurie en verhoogde bloedureumwaarden/azotemie), urineretentie, frequente urinelozing.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	seksuele disfunctie/erectiele disfunctie, abnormale spermatogenese (met afgenomen spermatelling en/of –motiliteit).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	vermoeidheid
Onderzoeken	

<i>Zeer vaak</i>	gamma-glutamyltransferase verhoogd (als gevolg van hepatische enzyminductie), doorgaans niet klinisch relevant.
<i>Vaak</i>	bloed alkaline fosfatase verhoogd.
<i>Soms</i>	transaminasen verhoogd.
<i>Zeer zelden</i>	intraoculaire druk verhoogd, bloed cholesterol verhoogd, high density lipoproteïne cholesterol verhoogd, bloed triglyceriden verhoogd. Abnormale schildklierfunctietests: verminderte waarden van L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, trijodothyronine) en verhoogde thyroïd stimulerend hormoon (TSH)-waarden, meestal zonder klinische symptomen, bloed prolactine verhoogd.
<i>Niet bekend**</i>	Botdichtheid verminderd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
<i>Niet bekend**</i>	Vallen (in verband met door de carbamazepine-behandeling geïnduceerde ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.4).

* In enkele Aziatische landen ook gerapporteerd als zelden voorkomend. Zie ook rubriek 4.4.

**Aanvullende bijwerkingen verzameld uit spontane meldingen (frequentie niet bekend)
Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig worden behandeld met carbamazepine. Het mechanisme waarmee carbamazepine de botstofwisseling beïnvloedt 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 huiduitslag. Deze reacties worden bij Japanse en Europese patiënten in verband worden gebracht met het gebruik van carbamazepine en de 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 meer informatie, zie rubrieken 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

Tekenen en symptomen

De tekenen en symptomen van overdosering hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel, het cardiovasculaire systeem en het ademhalingssysteem en de bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4.8.

Centrale zenuwstelsel: Depressie van het centrale zenuwstelsel; desoriëntatie, verlaagd bewustzijn, slaperigheid, agitatie, hallucinatie, coma; wazig zien, onduidelijke spraak, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, aanvankelijk hyperreflexie, later hyporeflexie; convulsies, psychomotorische stoornissen, myoclonus, hypothermie, mydriase.

Ademhalingsstelsel: Respiratoire depressie, longoedeem.

Cardiovasculair systeem: Tachycardie, hypotensie en soms hypertensie, geleidingsstoornis met een verwijd QRS-complex; syncope in verband met hartstilstand.

Maag-darmstelsel: Braken, vertraagde maaglediging, verminderde darmmotiliteit.

Skeletspierstelsel: Er zijn enkele gevallen waarin rhabdomyolyse in samenhang met carbamazepinetoxiciteit werd gemeld.

Nierfunctie: Urineretentie, oligurie of anurie; vochtretentie, waterintoxicatie als gevolg van ADH-achtig effect van carbamazepine.

Laboratoriumbevindingen: Hyponatriëmie, mogelijk metabole acidose, mogelijk hyperglykemie, verhoging van het musculair creatininesfosfokinase.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum.

Behandeling in eerste instantie op geleide van de klinische toestand van de patiënt; opname in ziekenhuis. Bepaling van de plasmaconcentratie om te kunnen bevestigen dat er sprake is van carbamazepine-vergiftiging en om de mate van de overdosering te kunnen vaststellen.

Maaglediging, maagspoeling en toediening van actieve koolstof. Uitstel van maaglediging kan leiden tot vertraagde absorptie, die leidt tot terugval tijdens herstel van intoxicatie. Ondersteunende medische zorg op een intensievecareafdeling met hartbewaking en zorgvuldige correctie van de elektrolytenbalans.

Speciale aanbevelingen:

Geactiveerde kool-hemoperfusie is aanbevolen. Hemodialyse is een effectieve behandelmethodes in geval van een overdosering carbamazepine.

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 met neurotrope en psychotrope eigenschappen; (ATC-code: N03AF01). Dibenzazepine-derivaat.

Dit anti-epilepticum werkt bij: partiële aanvallen (eenvoudig en complex) met en zonder secundaire generalisatie; gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, evenals combinaties van deze soorten aanvallen.

Het werkingsmechanisme van carbamazepine, de werkzame stof van Carbamazepine Tillomed, is slechts gedeeltelijk verklaard. Carbamazepine stabiliseert overmatige prikkeling van de zenuwmembranen, remt repetitieve neuronale ontladingen en vermindert de synaptische uitbreiding van exciterende impulsen. Men veronderstelt dat de preventie van herhaaldelijke ontlading van de natrium-afhankelijke actiepotentialen ter hoogte van de gedepolariseerde neuronen, in het bijzonder via de blokkering van de spanningsafhankelijke natriumionkanalen, het belangrijkste werkingmechanisme van carbamazepine is.

Terwijl de verminderde vrijgave van glutamaat en de stabilisatie van de neuronale membranen vooral de anti-epileptische effecten van carbamazepine kan verklaren, zou de vertraging van de hernieuwing van dopamine en noradrenaline verantwoordelijk kunnen zijn voor de antimanische eigenschappen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Carbamazepine wordt bijna volledig geabsorbeerd, maar de absorptiesnelheid uit de tabletten is laag en kan per toedieningsvorm en per patiënt variëren.

Maximale plasmaconcentraties van de werkzame stof worden binnen 24 uur na toediening van een enkelvoudige dosis Carbamazepine Tillomed bereikt.

De toedieningsvorm met verlengde afgifte vertoont een circa 15% lagere biologische beschikbaarheid dan die van de standaardpreparaten, hoofdzakelijk vanwege de aanzienlijke verlaging in maximale plasmaconcentratie veroorzaakt door de verlengde afgifte van dezelfde dosering carbamazepine. Plasmaconcentraties vertonen minder schommelingen maar auto-inductie van carbamazepine treedt op zoals bij de standaard toedieningsvormen van carbamazepine.

De biologische beschikbaarheid van carbamazepine in diverse orale toedieningsvormen ligt tussen 85-100%.

Inname van voedsel heeft geen significante invloed op de snelheid en mate van absorptie, ongeacht de doseringsvorm van carbamazepine.

Steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine worden bereikt binnen ongeveer 1-2 weken, per individu afhankelijk van de auto-inductie door carbamazepine en de hetero-inductie door andere enzym-inducerende middelen, alsook van de voorbehandeling, de dosering en de duur van de behandeling.

De diverse toedieningsvormen van carbamazepine kunnen verschillen in biologische beschikbaarheid; om een verminderd effect of een risico op 'doorbraak'aanvallen of excessieve bijwerkingen te voorkomen, kan het verstandig zijn om de toedieningsvorm niet te veranderen.

Distributie

Carbamazepine is voor 70-80% gebonden aan serumeiwitten. De concentratie van onveranderde stof in de liquor cerebrospinalis en speeksel komt overeen met de niet-eiwitgebonden fractie in het plasma (20- 30%). Concentraties in de moedermelk bleken overeen te komen met 25-60% van de corresponderende plasmaspiegels.

Carbamazepine passeert de placentaire barrière. Uitgaande van een volledige absorptie van carbamazepine, ligt het schijnbare distributievolume tussen 0,8 en 1,9 l/kg.

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.

Men heeft het cytochroom P450 3A4 geïdentificeerd als de belangrijkste isoform verantwoordelijk voor de vorming van carbamazepine 10,11-epoxide vanuit carbamazepine. Humaan microsomaal epoxide hydrolase werd geïdentificeerd als het enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van het 10,11-transdiolderivaat van carbamazepine-10,11-epoxide. Het 9-hydroxy-methyl-10-carbamoyl-acridan is een minder belangrijke metaboliet gerelateerd aan deze metabole route. Na een enkele orale dosis carbamazepine wordt ongeveer 30% ervan uitgescheiden in de urine als eindproducten van de epoxide-route.

Andere belangrijke biotransformatieroutes voor carbamazepine leiden tot verscheidene monogehydroxyleerde verbindingen, alsmede tot het N-glucuronide van carbamazepine geproduceerd door UGT2B7.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd carbamazepine bedraagt gemiddeld circa 36 uur na een enkelvoudige orale dosis, terwijl deze na herhaalde toediening gemiddeld slechts 16-24 uur bedraagt (auto-inductie van het hepatische mono-oxygenasesysteem), afhankelijk van de duur van de medicatie. Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere enzyminducerende middelen (bijv. fenytoïne, fenobarbital), zijn halfwaardetijden vastgesteld van gemiddeld 9-10 uur.

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 toediening van een enkele orale dosis van 400 mg carbamazepine wordt 72% uitgescheiden in de urine en 28% in de faeces. In de urine wordt ongeveer 2% van de dosis als onveranderd geneesmiddel en ongeveer 1% als farmacologisch actieve 10,11-epoxide-metaboliet teruggevonden.

Kenmerken bij patiënten

De steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine die als het “therapeutisch bereik” worden beschouwd, zijn per patiënt heel verschillend; voor de meeste patiënten is een bereik van 4-12 µg/ml overeenkomend met 17-50 µmol/l gemeld. Concentraties van carbamazepine-10,11-epoxide (farmacologisch werkzame metaboliet): ongeveer 30% van de carbamazepine-spiegels.

Speciale patiëntencategorieën

Pediatrische patiënten

Als gevolg van een versnelde carbamazepine-eliminatie kan het zijn dat kinderen hogere doses (in mg/kg) carbamazepine nodig hebben dan volwassenen om therapeutische concentraties te handhaven.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn geen aanwijzingen voor veranderde farmacokinetiek van carbamazepine bij oudere patiënten in vergelijking met jongvolwassenen.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van carbamazepine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, lokale tolerantie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren waren ontoereikend om een teratogeen effect van carbamazepine bij de mens te kunnen uitsluiten.

Carcinogeniciteit

Bij ratten die 2 jaar met carbamazepine werden behandeld werd een verhoogde incidentie vastgesteld van hepatocellulaire tumoren bij vrouwtjesratten en goedaardige testiculaire tumoren bij mannetjesratten. Tot op heden is er echter geen bewijs dat deze waarnemingen enige relevantie hebben voor het therapeutisch gebruik van carbamazepine bij de mens.

Reproductietoxiciteit

Gegevens m.b.t. dieren

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. De onderzoeken bij dieren waren echter ontoereikend om een teratogeen effect van carbamazepine te kunnen uitsluiten. In een onderzoek naar reproductie bij ratten, vertoonden de gezoogde jongen een verminderde gewichtstoename bij een maternale dosering van 192 mg/kg/dag.

Vruchtbaarheid

In onderzoeken naar chronische toxiciteit kwamen dosisgerelateerde testiculaire atrofie en aspermatogenese voor bij ratten die carbamazepine kregen. De veiligheidsmarge voor dit effect is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose

Ammonium methacrylaat copolymeer

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat type A

Magnesiumstearaat

Talk

Tri-ethylcitraat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (Alu-PVC/PE/PVDC) van 30, 50, 56, 100 en 200 tabletten

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Tillomed Pharma GmbH,
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld,

Duitsland

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

RVG 124048

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST