

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbamazepine Tillomed 400 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg carbamazepine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 60 mg lactose (als lactosemonohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten, met een diameter van ongeveer 12 mm, met de inscriptie “298” aan de ene zijde en “HP” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Epilepsie – gegeneraliseerde tonisch-klonische en partiële insulten. Carbamazepine Tillomed is geïndiceerd voor gebruik bij pas gediagnosticeerde patiënten met epilepsie en bij ongecontroleerde patiënten of patiënten die hun huidige behandeling met anticonvulsiva niet verdragen.

Opmerking: Carbamazepine is doorgaans niet effectief bij absences (petit mal) en myoclonische insulten.

De paroxismale pijn van trigeminusneuralgie.

Voor de profylaxe van manisch-depressieve psychosen bij patiënten die niet reageren op een therapie met lithium.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Voordat wordt besloten om de behandeling op te starten, moeten patiënten van Han-Chinese en Thaise afkomst indien mogelijk gescreend worden op de HLA-B*1502-genvariant aangezien dit allel een sterke voorspeller is van het risico op een ernstige vorm van het met carbamazepine in verband gebrachte Stevens-johnsonsyndroom (Zie informatie over genetisch onderzoek en huidreacties in rubriek 4.4).

Dosering

Dosering

De behandeling met carbamazepine wordt op individuele basis geleidelijk aan opgestart, met een lage aanvangsdosis, afhankelijk van het type en de ernst van het ziektebeeld. Daarna wordt de dosis geleidelijk aan verhoogd tot de meest effectieve onderhoudsdosis.

De dagelijkse dosis wordt doorgaans verspreid over 1 tot 2 enkelvoudige doses.

De algemene dagelijkse dosis ligt tussen 400 en 1.200 mg carbamazepine. De totale dagelijkse dosis van 1.600 mg carbamazepine mag doorgaans niet worden overschreden omdat hogere doses meer bijwerkingen veroorzaken.

Vooraf bij een combinatietherapie dient de therapeutische dosis bepaald te worden aan de hand van de plasmaconcentraties en naargelang van de werkzaamheid. De ervaring leert dat het therapeutische niveau van carbamazepine tussen 4 en 12 microgram/ml ligt.

In individuele gevallen kan de vereiste dosis sterk afwijken van de gespecificeerde aanvangs- en onderhoudsdosis (bv. door een versneld metabolisme via enzyminductie of door geneesmiddeleninteracties bij gecombineerde medicatie).

Carbamazepine dient bij voorkeur alleen te worden gebruikt (monotherapie) voor de behandeling van epilepsie. Een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie dient toezicht te houden op de behandeling.

Bij het overschakelen op een behandeling met carbamazepine moet de dosis van het stop te zetten anti-epilepticum geleidelijk aan worden vermindert.

Voor de behandeling van epileptische aanvallen wordt het volgende algemene doseringsschema aanbevolen:

	Dagelijkse aanvangsdosis in mg (of aantal tabletten met verlengde afgifte)	Dagelijkse onderhoudsdosis in mg (of aantal tabletten met verlengde afgifte)
<u>Volwassenen:</u>	200 mg 's avonds (1 tablet met verlengde afgifte)	200 tot 600 mg 's ochtends (1 tot 3 tabletten met verlengde afgifte) 400 tot 600 mg 's avonds (2 tot 3 tabletten met verlengde afgifte)
<u>Kinderen:*</u> <u>6 tot en met 10 jaar oud</u>	200 mg 's avonds (1 tablet met verlengde afgifte)	200 mg 's ochtends (1 tablet met verlengde afgifte) 200 tot 400 mg 's avonds (1 tot 2 tabletten met verlengde afgifte)
<u>11 tot en met 15 jaar oud</u>	200 mg 's avonds (1 tablet met verlengde afgifte)	200 tot 400 mg 's ochtends (1 tot 2 tabletten met verlengde afgifte) 400 tot 600 mg 's avonds (2 tot 3 tabletten met verlengde afgifte)
> 15 jaar	Volgens de dosis voor volwassenen	

* Opmerking:

Voor kinderen jonger dan 6 jaar zijn er doseringsvormen zonder vertraagde afgifte (suspensie of tabletten) beschikbaar voor de aanvangs- en onderhoudsdosering. De toediening van tabletten met verlengde afgifte kan niet worden aanbevolen door ontoereikende kennis.

Maximale aanbevolen dosis:

6 tot en met 15 jaar oud: 1000 mg/dag

> 15 jaar: 1.200 mg/dag

Kinderen jonger dan 6 jaar

Carbamazepine is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar door het hoge gehalte aan werkzame stoffen en door het gebrek aan ervaring met tabletten met verlengde afgifte.

De volgende doseringsaanbevelingen zijn van toepassing:

Epilepsie:

Doorgaans wordt bij volwassenen de aanvangsdosis van 1 tot 2 tabletten carbamazepine met verlengde afgifte (wat overeenkomt met 200 tot 400 mg carbamazepine/dag) geleidelijk aan verhoogd tot de onderhoudsdosis van 4 tot 6 tabletten carbamazepine met verlengde afgifte (wat overeenkomt met 800 tot 1200 mg carbamazepine).

Doorgaans bedraagt de onderhoudsdosis voor kinderen gemiddeld 10 tot 20 mg carbamazepine/kg lichaamsgewicht/dag.

Zie hierboven voor het aanbevolen doseringsschema.

Trigeminusneuralgie:

De aanvangsdosis van wordt geleidelijk aan verhoogd totdat de pijn is verdwenen (doorgaans bij 200 mg 3-4 keer per dag). Bij de meeste patiënten is een dosering van 200 mg 3 tot 4 keer per dag voldoende om pijnvrij te blijven. In sommige gevallen kunnen doses van 1.600 mg carbamazepine per dag nodig zijn. Zodra de pijn vermindert, moet de dosering echter geleidelijk aan worden afgebouwd tot het laagst mogelijke onderhoudsniveau. De maximale aanbevolen dosis is 1.200 mg/dag. Zodra de pijn verlicht is, moet worden getracht om de therapie geleidelijk aan af te bouwen tot aan de volgende pijnepisode.

Profylaxe van manisch-depressieve psychosen bij patiënten die niet reageren op een therapie met lithium:

De aanvangsdosis, die doorgaans ook voldoende is als onderhoudsdosis, is 1 tot 2 tabletten carbamazepine 200 mg met verlengde afgifte per dag (wat overeenkomt met 200 tot 400 mg carbamazepine). Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 2 tabletten carbamazepine 200 mg met verlengde afgifte tweemaal daags (wat overeenkomt met 800 mg carbamazepine).

Ouderen en patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoening, lever- en nierziekte

Bij patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening, lever- en nierziekte en bij ouderen is een lagere dosering geïndiceerd.

Wijze van toediening

De tabletten met verlengde afgifte moeten in hun geheel worden ingeslikt. Ze mogen niet worden geplet en er mag ook niet op worden gekauwd.

De tabletten met verlengde afgifte worden met voldoende vocht (bv. 1 glas water) ingenomen tijdens of na de maaltijden.

In sommige gevallen bleek het bijzonder efficiënt om de dagelijkse dosis te verdelen over 4 tot 5 individuele doses. In deze gevallen verdienen formuleringen met directe afgifte van carbamazepine de voorkeur op formuleringen met verlengde afgifte.

De duur van het gebruik ervan hangt af van de respectievelijke indicatie en van de individuele reactie van de patiënt. Hoe dan ook, mag de patiënt dit geneesmiddel niet op eigen initiatief stopzetten.

De duur van het gebruik ervan schommelt van patiënt tot patiënt en wordt bepaald door de behandelende arts.

Een therapie met anti-epileptica is in principe een langdurige therapie.

Een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie moet geval per geval beslissen over de duur van de aanpassing van de behandeling en over de stopzetting van carbamazepine. Doorgaans mag ten vroegste twee tot drie jaar nadat er geen insulsten meer zijn opgetreden overwogen worden om de dosis te verlagen en de medicatie stop te zetten.

De stopzetting dient geleidelijk aan over een tot twee jaar te gebeuren, kinderen kunnen de dosis per kg lichaamsgewicht ontgroeien, in plaats van een dosisaanpassing die aangepast is aan de leeftijd, en de eeg-bevindingen mogen niet verslechteren.

Bij de behandeling van neuralgie is het nuttig gebleken om de therapie over een periode van een paar weken toe te passen met een onderhoudsdosis die ongeveer voldoende is om de pijn te verlichten. De dosis dient zorgvuldig te worden verminderd om te bepalen of er ondertussen spontane remissie is opgetreden.

Als er opnieuw pijnaanvallen optreden, moet de aanvankelijke onderhoudsdosis worden verdergezet.

De profylaxe van manisch-depressieve fasen is een langdurige behandeling.

Kinderen

Carbamazepine is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar door het hoge gehalte aan werkzame stoffen en door het gebrek aan ervaring met tabletten met verlengde afgifte.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor carbamazepine of structureel verwante geneesmiddelen (bv. tricyclische antidepressiva) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Atrioventriculair blok
- Aanwezigheid van beenmergschade, voorgeschiedenis van beenmergdepressie
- Hepatische porfyrie, waaronder een voorgeschiedenis ervan (bv. acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda)
- Gelijktijdige behandeling met een monoamineoxidaseremmer

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine mag alleen onder medisch toezicht worden gebruikt en nadat de risico's en voordelen zorgvuldig tegen elkaar zijn afgewogen. Onder desbetreffend nauwlettend toezicht kan dit gebruikt worden voor:

- eerdere of bestaande hematologische aandoeningen, voorgeschiedenis van hematologische reacties op andere geneesmiddelen
- verstoord natriummetabolisme
- hart-, lever- of nierfunctiestoornis, waaronder een voorgeschiedenis ervan (zie rubrieken 4.2 en 4.8)
- patiënten die al gestopt zijn met de behandeling met carbamazepine
- patiënten met myotone dystrofie, aangezien hartgeleidingsstoornissen vaak voorkomen in deze patiëntengroep

Hematologische voorvallen

Agranulocytose en aplastische anemie zijn in verband gebracht met carbamazepine. Het risico is echter moeilijk te beoordelen gezien de zeer lage frequentie. In de onbehandelde populatie bedraagt de waarschijnlijkheid van optreden 4,7 gevallen per miljoen per jaar voor agranulocytose en 2,0 gevallen per miljoen per jaar voor aplastische anemie.

Een tijdelijke of blijvende vermindering van het aantal bloedplaatjes of het aantal witte bloedcellen treedt soms tot vaak op met carbamazepine. In de meeste gevallen is dit van voorbijgaande aard en is dit geen voorspellende factor voor agranulocytose of aplastische anemie. Het bloedbeeld (waaronder bloedplaatjes, reticulocyten en serumijzer) moet echter worden gecontroleerd voorafgaand aan de behandeling met carbamazepine, daarna wekelijks tijdens de eerste maand van de behandeling en vervolgens maandelijks. Na 6 maanden behandeling is het soms voldoende om 2 tot 4 keer per jaar het bloedbeeld te controleren.

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor vroege tekenen van mogelijke hematologische problemen en eveneens voor symptomen van dermatologische en leverreacties. Als reacties zoals koorts, keelpijn, allergische huidreacties zoals huiduitslag met zwelling van de lymfeklieren en/of symptomen die wijzen op een griepachtige ziekte, aften, zeer vlug blauwe plekken krijgen, petechiale of purpurabloedingen optreden tijdens de behandeling met carbamazepine, dient de patiënt onmiddellijk de arts te raadplegen en moet het bloedbeeld worden bepaald. Carbamazepine dient mogelijk te worden stopgezet als er een bepaald afwijkend bloedbeeld (vooral leukocytopenie en trombocytopenie) te zien is. Dit moet altijd gebeuren als er tegelijkertijd symptomen zoals allergische symptomen, koorts, keelpijn of een huidbloeding optreden. De onderstaande lijsten dienen als leidraad:

Controles op korte termijn (binnen 1 week) vereist voor:

- koorts, infectie
- huiduitslag
- algemeen gevoel van zwakte
- keelpijn, aften
- snel krijgen van blauwe plekken
- verhoging van de transaminasen
- daling van de leukocyten tot onder $3.000/\text{mm}^3$ of van de granulocyten tot onder $1.500/\text{mm}^3$
- daling van de bloedplaatjes tot onder $125.000/\text{mm}^3$
- daling van de reticulocyten tot onder $0,3\% = 20.000/\text{mm}^3$
- stijging van het serumijzer tot boven 150 microgram%

Carbamazepine dient te worden stopgezet bij:

- petechiale of purpurabloeding
- daling van de erythrocyten tot onder 4 miljoen/ mm^3
- daling van de hematocrietwaarde tot onder 32%
- daling van de hemoglobinewaarde tot onder 11 g%
- daling van de leukocyten tot onder $2.000/\text{mm}^3$, van de granulocyten tot onder $1.000/\text{mm}^3$ of van de trombocyten tot onder $80.000/\text{mm}^3$
- symptomatische bloedziekten

Ernstige huidreacties

Er zijn gevallen van levensbedreigende huidreacties (stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)) gemeld in verband met het gebruik van carbamazepine. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze ernstige bijwerkingen en ze moeten nauwlettend worden gevolgd voor huidreacties. Het risico op SJS of TEN is het hoogst tijdens de eerste paar weken van de behandeling. Als er tekenen of symptomen van SJS of TEN optreden (bv. progressieve huiduitslag, vaak met blaarvorming of bijbehorende mucosalaesies), moet de therapie met carbamazepine worden stopgezet. Het verloop van SJS en TEN wordt grotendeels bepaald door een vroege diagnose en de

onmiddellijke stopzetting van alle verdachte geneesmiddelen. M.a.w., een vroege stopzetting verbetert de prognose. Nadat SJS of TEN is opgetreden door het gebruik van carbamazepine, mag de patiënt nooit meer met carbamazepine worden behandeld.

Geschat wordt dat ernstige en soms fatale huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN) en stevens-johnsonsyndroom (SJS) optreden bij 1 tot 6 op de 10.000 nieuwe gebruikers in overwegend Kaukasische landen. In sommige Aziatische landen wordt het risico echter ongeveer 10 keer hoger geschat. Er is steeds meer bewijs dat de verschillende HLA-allelen de patiënten vatbaar maken voor immuungemedieerde bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Allel HLA-A*3101 - Personen van Europese en Japanse afkomst

Uit gegevens blijkt dat het HLA-A*3101-allel in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op door carbamazepine veroorzaakte huidreacties bij personen van Europese en Japanse afkomst, bv. SJS, TEN, geneesmiddelenhuiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) en maculopapulaire geneesmiddelenhuiduitslag (zie rubriek 4.8). De frequentie van het HLA-A*3101-allel vertoont een sterke variatie tussen de verschillende populatiegroepen. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2% tot 5% in de Europese populatie en ongeveer 10% in de Japanse populatie.

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine veroorzaakte huidreacties (in de meeste gevallen licht van ernst) verhogen van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij patiënten van Kaukasische afkomst, terwijl de afwezigheid van dit allel het risico van 5,0% tot 3,8% kan verlagen. Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen voor het testen op de aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel voordat de behandeling met carbamazepine wordt opgestart. Als van patiënten van Europese of Japanse afkomst bekend is dat zij drager zijn van het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine worden overwogen als het verwachte voordeel opweegt tegen het risico.

Allel HLA-B*1502 bij Han-Chinezen, Thai en andere Aziaten

Populatiegroepen

Er is aangetoond dat de aanwezigheid van het HLA-B*1502-allel bij personen van Han-Chinese of Thaise afkomst sterk verband houdt met het risico op ernstige huidreacties, namelijk het stevens-johnsonsyndroom. De prevalentie van dragers van het HLA-B*1502-allel bedraagt ongeveer 10% bij Han-Chinezen en Thai. Als dat mogelijk is, moeten deze personen genetisch worden getest op dit allel voordat de therapie met carbamazepine wordt opgestart (zie rubriek 4.2). Als de test positief is, dan mag de behandeling met carbamazepine niet worden opgestart tenzij er geen andere behandeling beschikbaar is. Geteste personen die geen drager zijn van het HLA-B*1502-allel, hebben een laag risico op het stevens-johnsonsyndroom. Deze reacties kunnen echter wel optreden in zeldzame gevallen.

Uit sommige gegevens blijkt een verhoogd risico op ernstige met carbamazepine verband houdende gevallen van TEN/SJS in andere Aziatische populaties. Door de prevalentie van dit allel in andere Aziatische populaties (bv. meer dan 15% in de Filipijnen en Maleisië) kan het testen op de aanwezigheid van het HLA-B*1502-allel bij patiënten uit genetisch kwetsbare populaties worden overwogen.

De prevalentie van het HLA-B*1502-allel is verwaarloosbaar bij personen van Europese afkomst, Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse populatiegroepen en ook bij Japanners en Koreanen (< 1%).

Door de identificatie van personen die positief zijn getest op het HLA-B*1502-allel en dus niet worden behandeld met carbamazepine daalde de incidentie van door carbamazepine veroorzaakt(e) SJS/TEN.

Beperking van genetisch onderzoek

Genetisch onderzoek kan nooit zorgvuldige medische zorg vervangen. Heel wat Aziatische patiënten die positief zijn getest op het HLA-B*1502-allel en die wel met carbamazepine worden behandeld, ontwikkelen geen SJS/TEN en patiënten die geen drager zijn van het HLA-B*1502-allel kunnen wel nog steeds SJS/TEN ontwikkelen. Tevens zullen heel wat patiënten die positief zijn getest op het HLA-A*3101-allel geen SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculopapulaire huiduitslag ontwikkelen ondanks een behandeling met carbamazepine en kunnen patiënten van om het even welke etnische afkomst die geen drager zijn van het HLA-A*3101-allel deze ernstige huidreacties nog steeds ontwikkelen. De rol van mogelijke andere factoren bij de ontwikkeling en morbiditeit van deze ernstige huidreactie zoals de dosering van anti-epileptica, therapietrouw, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en de mate van dermatologische controle is niet beoordeeld.

Andere huidreacties

Ook lichte huidreacties zoals geïsoleerd maculair of maculopapulair exantheem kunnen optreden. Deze reacties zijn doorgaans van voorbijgaande aard en niet gevaarlijk. Meestal zijn ze na een paar dagen of weken verdwenen, ofwel met een voortgezette therapie ofwel nadat de dosis is verlaagd. Omdat het echter moeilijk kan zijn om een onderscheid te maken tussen de vroege tekenen van ernstige huidreacties en de tekenen van lichte huidreacties van voorbijgaande aard, moet de patiënt nauwlettend in het oog worden gehouden. Onmiddellijke stopzetting dient te worden overwogen ingeval de huidreacties erger worden bij een voortgezet gebruik.

Er is opgemerkt dat het HLA-A*A3101-allel in verband is gebracht met minder ernstige huidreacties die door carbamazepine zijn veroorzaakt en het risico op bijwerkingen door carbamazepine kan voorspellen, zoals het overgevoeligheidssyndroom door anticonvulsiva of niet-ernstige huiduitslag (maculopapulaire huiduitslag). Het HLA-B*1502-allel is geen voorspellende factor voor de hierboven vermelde huidreacties.

Overgevoeligheidsreacties

Carbamazepine kan overgevoeligheidsreacties uitlokken, waaronder geneesmiddelenhuiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), een vertraagde overgevoeligheidsreactie waarbij meerdere organen betrokken zijn met koorts, huiduitslag, vasculitis, zwelling van de lymfeklieren, artralgie, leukopenie, eosinofilie, vergroting van de lever en milt, abnormale leverfunctietests en vanishing bile duct-syndroom (vernietiging en verlies van de intrahepatische galwegen), die in verschillende combinaties kunnen optreden. Ook andere organen kunnen aangetast zijn (bv. longen, nieren, pancreas, hartspier, colon) (zie rubriek 4.8).

Er is opgemerkt dat het HLA-A*3101-allel in verband is gebracht met het overgevoeligheidssyndroom, waaronder maculopapulaire huiduitslag.

Patiënten die overgevoeligheidsreacties hebben vertoond op carbamazepine, moeten ervan op de hoogte worden gesteld dat ongeveer 25-30% van deze patiënten overgevoeligheidsreacties op oxcarbazepine kan vertonen.

Er kan een kruisreactie optreden met carbamazepine en aromatische anti-epileptica (bv. fenytoïne, primidon, fenobarbital).

Als er zich tekenen of symptomen van een overgevoeligheidsreactie voordoen, moet carbamazepine onmiddellijk worden stopgezet.

Insulten

Aangezien carbamazepine absences kan veroorzaken of bestaande absences kan verergeren, mag carbamazepine niet worden gebruikt bij patiënten die aan absences of aan gemengde

vormen van epilepsie met absences lijden. Bij deze groepen kan carbamazepine leiden tot een verergering van de insulten.

Als de insulten erger worden, moet carbamazepine worden stopgezet.

Leverfunctie

Voor en tijdens de behandeling met carbamazepine moeten de leverwaarden worden gecontroleerd. Een beoordeling wordt aangeraden voordat de behandeling wordt opgestart, daarna wekelijks tijdens de eerste maand van de behandeling en vervolgens maandelijks. Dit geldt zeker voor patiënten met een voorgeschiedenis van een leveraandoening of voor oudere patiënten. Na 6 maanden behandeling is het soms voldoende om 2 tot 4 keer per jaar de leverfunctie te controleren.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als symptomen van hepatitis zoals vermoeidheid, verlies van eetlust, misselijkheid, geel worden van de huid of vergroting van de lever optreden. Als de leverfunctiestoornis erger wordt of als er zich een floride leveraandoening voordoet, moet carbamazepine onmiddellijk worden stopgezet.

Nierfunctie

Het wordt aanbevolen om de urinestatus en ureumstikstof voor en op regelmatige basis tijdens de behandeling met carbamazepine te meten.

Hyponatriëmie

Van hyponatriëmie is bekend dat het voorkomt met het gebruik van carbamazepine. Bij patiënten met een reeds bestaande nierziekte die in verband wordt gebracht met lage natriumwaarden in het serum of bij patiënten die gelijktijdig natriumverlagende geneesmiddelen (bv. diuretica, geneesmiddelen die in verband worden gebracht met een ongepaste afscheiding van het ADH) innemen, moet de natriumwaarde in het serum worden bepaald voorafgaand aan de behandeling. Daarna moeten de natriumwaarden in het serum eerst worden gemeten na ongeveer twee weken en vervolgens maandelijks tijdens de eerste drie maanden van de behandeling of indien klinisch noodzakelijk. De hierboven vermelde risicofactoren treden vooral op bij oudere patiënten. Als hyponatriëmie wordt vastgesteld, is een beperking van de vochtinname een belangrijke tegenmaatregel indien klinisch geïndiceerd.

Hypothyreoïdie

Carbamazepine kan de concentraties van de schildklierhormonen in het serum verlagen via enzyminductie. De dosis van de schildklierhormoonsubstitutie therapie moet dan worden verhoogd bij patiënten met hypothyreoïdie. Bijgevolg wordt aangeraden om de schildklierfunctie te controleren om de dosis van de schildklierhormoonsubstitutie therapie aan te passen.

Anticholinerge effecten

Carbamazepine heeft een zwakke anticholinerge activiteit. Patiënten met glaucoom en urineretentie moeten daarom tijdens de behandeling nauwkeurig in de gaten worden gehouden (zie rubriek 4.8).

Psychische reacties

Er moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat latente psychosen geactiveerd worden en dat, vooral bij oudere patiënten, verwardheid of agitatie optreedt.

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag

Er is melding gemaakt van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag bij patiënten die met anti-epileptica worden behandeld voor verschillende indicaties. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica bleek ook een licht

verhoogd risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag. Het mechanisme dat deze bijwerking uitlokt, is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico bij het nemen van carbamazepine niet uit.

Bijgevolg moeten de patiënten worden gecontroleerd op tekenen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag, en moet een geschikte behandeling worden overwogen. De patiënten (en hun verzorgers) dienen te worden geadviseerd medische hulp in te roepen als er zich tekenen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen.

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.

Hormonale anticonceptiemiddelen

Er zijn doorbraakbloedingen gemeld bij patiëntes die met carbamazepine worden behandeld en op hetzelfde moment hormonale anticonceptiemiddelen (de 'pil') nemen. De betrouwbaarheid van hormonale anticonceptie met oestrogeen- en/of progesteronderivaten kan negatief beïnvloed of zelfs volledig worden uitgeschakeld door de enzyminducerende eigenschappen van carbamazepine. Bijgevolg moeten alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden worden aangeraden aan vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

Seksuele disfunctie

Er waren geïsoleerde gevallen van seksuele disfunctie, zoals impotentie of een lager libido (zie rubriek 4.6).

Controle van de plasmaspiegel

Hoewel de correlatie tussen de dosis carbamazepine en de plasmaspiegel enerzijds en tussen de plasmaspiegel en de klinische werkzaamheid of verdraagbaarheid anderzijds erg twijfelachtig is, kan de controle van de plasmaspiegel in de volgende gevallen nuttig zijn: duidelijke toename

van de frequentie van de insulsten, controleren van de therapietrouw van de patiënt, tijdens de zwangerschap, bij het behandelen van kinderen of adolescenten, wanneer resorptiestoornissen worden vermoed, wanneer toxische effecten worden vermoed, wanneer verscheidene geneesmiddelen op hetzelfde moment worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Carbamazepine is een krachtige inductor van geneesmiddelenmetaboliserende enzymen en transporteiwitten, wat de plasmaconcentratie en het klinische effect van gelijktijdig toegediende middelen kan verlagen. Aangeraden wordt om het effect of de plasmaconcentratie van gelijktijdig gebruikte middelen te controleren tijdens de eerste weken van de behandeling met carbamazepine en ook wanneer carbamazepine wordt stopgezet (zie rubriek 4.5).

Toediening samen met lithium

Wanneer carbamazepine in uitzonderlijke gevallen samen met lithium moet worden gegeven voor de profylaxe van manisch-depressieve fasen wanneer lithium alleen niet voldoende werkzaam is, is voorzichtigheid geboden, met het oog op het vermijden van ongewenste interacties (zie rubriek 4.5), om ervoor te zorgen dat een bepaalde plasmaconcentratie van carbamazepine niet wordt overschreden (8 microgram/ml), om de lithiumspiegel binnen een laag therapeutisch bereik te houden (0,3 tot 0,8 mval/l) en om een behandeling met neuroleptica langer dan 8 weken of een gelijktijdige behandeling te vermijden.

Fotosensibilisatie

Door de mogelijkheid van fotosensibilisatie moeten patiënten zichzelf tijdens de behandeling met carbamazepine beschermen tegen de blootstelling aan fel zonlicht.

Dosisverlaging en ontweningsverschijnselen

Plotseling stoppen van carbamazepine kan tot insulsten leiden. Bijgevolg moet carbamazepine gedurende een periode van 6 maanden geleidelijk aan worden stopgezet. Als het nodig is om de behandeling te veranderen van patiënten met epilepsie die met carbamazepine worden behandeld, mag die verandering niet plots gebeuren. De overschakeling op een behandeling met een ander anti-epilepticum moet geleidelijk aan gebeuren. Als er plots overgeschakeld dient te worden van carbamazepine op een ander anti-epilepticum bij epilepsiepatiënten, moet dit onder bescherming gebeuren met de juiste medicatie.

Laboratoriumproeven

Vanwege de hierboven vermelde mogelijke bijwerkingen en overgevoeligheidsreacties moeten het bloedbeeld, de nier- en leverfunctie en de carbamazepinespiegels net als de plasmaconcentraties van de andere anti-epileptica bij een combinatietherapie regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij een langdurige therapie, en de dagelijkse doses moeten indien nodig worden verlaagd.

Vallen

De behandeling met carbamazepine kan in verband worden gebracht met ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.8). Dit kan leiden tot vallen, met als gevolg fracturen of andere letsels. Een uitgebreide beoordeling van het risico op vallen dient te worden overwogen bij patiënten met ziekten, aandoeningen of geneesmiddelen die deze effecten kunnen vergroten. Dit moet herhaaldelijk gebeuren bij patiënten die langdurig met carbamazepine worden behandeld.

Lactose

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van carbamazepine in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) wordt afgeraden. Bijgevolg dient de behandeling met MAO-remmers ten minste 2 weken voor aanvang van de behandeling met carbamazepine te worden stopgezet.

Invloed van carbamazepine op de plasmaconcentratie van andere geneesmiddelen:

Carbamazepine induceert het cytochroom P450-systeem (voornamelijk het iso-enzym CYP3A4) en andere fase I- en fase II-enzymssystemen in de lever, zodat de plasmaconcentraties van de middelen die hoofdzakelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, verlaagd worden. Op die manier worden ze mogelijk ineffectief onder bepaalde omstandigheden. Mogelijk dient uw dosis te worden aangepast naargelang van de klinische behoeften.

Dit geldt bijvoorbeeld voor:

Pijnstillers, ontstekingsremmers: buprenorfine, fentanyl, methadon, paracetamol (langdurig gebruik van carbamazepine en paracetamol (acetaminofen) kan resulteren in hepatotoxiciteit), fenazon, tramadol.

Anthelmintica: praziquantel, albendazol.

Anticoagulantia: warfarine, fenprocoumon, dicoumarol, acenocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban.

Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserine, nefazodon, sertraline, trazodon (het lijkt er echter op dat de antidepressieve werking van trazodon verhoogd is).

Tricyclische antidepressiva: imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine.

Anti-emetica: aprepitant.

Andere anticonvulsiva: clonazepam, ethosuximide, felbamaat, lamotrigine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, primidon, tiagabine, topiramaat, valproïnezuur, zonisamide. Om een fenytoïne-intoxicatie en subtherapeutische concentraties van carbamazepine te vermijden, wordt aanbevolen om de plasmaconcentratie van fenytoïne aan te passen naar 13 microgram/ml voordat de aanvullende behandeling met carbamazepine wordt opgestart.

Antimycotica: caspofungine, antimycotica van het type azol: bv. itraconazol, voriconazol. Er kunnen andere anticonvulsiva worden aanbevolen bij patiënten die met voriconazol of itraconazol worden behandeld.

Antivirale middelen: proteaseremmers voor de behandeling van hiv (bv. indinavir, ritonavir, saquinavir).

Anxiolytica: alprazolam, midazolam, clobazam.

Bronchodilatoren of middelen bij astma: theofylline.

Immunosuppressiva: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus.

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

Hormonale anticonceptiemiddelen: andere anticonceptiemethoden dienen te worden overwogen.

Corticosteroïden: bv. prednisolon, dexamethason.

Typische neuroleptica: haloperidol en bromperidol.

Atypische neuroleptica: clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Schildklierhormonen: levothyroxine.

Tetracyclinen: bv. doxycycline.

Cytostatica: imatinib, cyclofosfamide, lapatinib, temsirolimus.

Andere: kinidine, oestrogenen, methylfenidaat, progesteronderivaten, propranolol, flunarizine, rifabutine.

Geneesmiddelen om erectiestoornissen te behandelen: tadalafil.

Bij het nemen van de 'pil' kan een plotse bloeding tussen de perioden in optreden, naast de verminderde werkzaamheid van de hormonale anticonceptiemiddelen. Bijgevolg moeten andere niet-hormonale anticonceptiemethoden worden aanbevolen.

Carbamazepine kan de plasmaconcentratie van fenytoïne zowel verhogen als verlagen, wat in uitzonderlijke gevallen kan leiden tot verwardheid en zelfs coma.

Carbamazepine kan de plasmaconcentraties van bupropion verlagen en die van de metaboliet hydroxybupropion verhogen. Daarbij worden de klinische werkzaamheid en veiligheid van bupropion verlaagd.

Carbamazepine kan de plasmaconcentraties van trazodon verlagen, maar lijkt de antidepressieve werking van trazodon te verhogen.

Carbamazepine kan het metabolisme van zotepine versnellen.

Verlaagde plasmaconcentratie van carbamazepine

Carbamazepine wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (hoofdzakelijk door het iso-enzym CYP3A4). Inductoren van CYP3A4 kunnen bijgevolg het metabolisme van carbamazepine verhogen, wat mogelijk kan leiden tot lagere plasmaconcentraties en een lager therapeutisch effect van carbamazepine. Daarentegen kan, na het stopzetten van een CYP3A4-inductor, het metabolisme van carbamazepine verlaagd zijn en bijgevolg kunnen de plasmaconcentraties van carbamazepine stijgen. De plasmaconcentratie van carbamazepine kan dalen, bv. met de volgende middelen (ingedeeld volgens stofklasse):

Andere anticonvulsiva: felbamaat, methosuximide, oxcarbazepine, fenobarbital, fensuximide, fenytoïne (om een fenytoïne-intoxicatie en subtherapeutische concentraties van carbamazepine te vermijden, wordt aanbevolen om de plasmaconcentratie van fenytoïne aan te passen naar 13 microgram/ml voordat de aanvullende behandeling met carbamazepine wordt opgestart), fosfenytoïne, primidon, progabide en mogelijk (de gegevens zijn hier deels tegenstrijdig) clonazepam, valproïnezuur, valpromide.

Geneesmiddel bij tuberculose: rifampicine.

Bronchodilatoren of middelen bij astma: theofylline, aminofylline.

Dermatica: isotretinoïne.

Cytostatica: cisplatine, doxorubicine.

Andere: sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Anderzijds kunnen de plasmaconcentraties van de farmacologisch actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide stijgen door valproïnezuur en primidon.

Wanneer felbamaat wordt gegeven, kan dat de plasmaconcentratie van carbamazepine verlagen en die van carbamazepine-10,11-epoxide verhogen, terwijl op hetzelfde moment de concentratie van felbamaat verlaagd kan worden.

Door de wederzijdse invloed, vooral wanneer er meerdere anti-epileptica op hetzelfde moment worden gegeven, wordt aanbevolen om de plasmaconcentraties te controleren en indien nodig de dosering van carbamazepine aan te passen.

Verhoogde plasmaconcentratie van carbamazepine en/of carbamazepine-10,11-epoxide

Carbamazepine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P-450 3A4 (CYP3A4) tot de actieve metaboliet, carbamazepine-10,11-epoxide. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-remmers kan bijgevolg leiden tot een stijging van de plasmaconcentraties van carbamazepine, wat op zijn beurt kan resulteren in bijwerkingen.

Verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine kunnen leiden tot de symptomen die vermeld worden in rubriek 4.8 (bv. duizeligheid, slaperigheid, wankel gang, dubbelzien). Bijgevolg moet, als dergelijke symptomen optreden, de plasmaconcentratie van carbamazepine gecontroleerd worden en moet de dosis indien nodig worden verlaagd.

De plasmaconcentratie van carbamazepine kan worden verhoogd, bv. door de volgende middelen (ingedeeld volgens stofklasse):

Pijnstillers, ontstekingsremmers: dextropropoxyfeen/propoxyfeen, ibuprofen.

Androgenen: danazol.

Antibiotica: macrolide antibiotica (bv. erytromycine, troleandomycine, josamycine, claritromycine, ciprofloxacine).

Antidepressiva: fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon, paroxetine, trazodon, viloxazine, mogelijk desipramine.

Andere anticonvulsiva: stiripentol, vigabatrine.

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

Antihistaminica: loratadine, terfenadine.

Geneesmiddel bij tuberculose: isoniazide.

Antivirale middelen: proteaseremmers voor de behandeling van hiv (bv. ritonavir).

Koolzuuranhydraseremmers (diuretica): acetazolamide.

Calciumantagonisten: diltiazem, verapamil.

Spierverslappers: oxybutynine, dantroleen.

Neuroleptica: loxapine, olanzapine, quetiapine.

Plaatjesaggregatieremmer: ticlopidine.

Geneesmiddelen tegen zweren: omeprazol, mogelijk cimetidine.

Andere: pompelmoessap, nicotinamide (in hoge doses).

Verhoogde plasmaconcentratie van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide:

Humane microsomale epoxidehydrolase is geïdentificeerd als het enzym dat een rol speelt bij de vorming van 10,11-transdiol uit carbamazepine-10,11-epoxide. De gelijktijdige toediening van remmers van humane microsomale epoxidehydrolase kan bijgevolg leiden tot hogere plasmaconcentraties van carbamazepine-10,11-epoxide.

Verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine-10,11-epoxide kunnen leiden tot de symptomen die vermeld worden in rubriek 4.8 (bv. duizeligheid, slaperigheid, wankel gang, dubbelzien). Bijgevolg moet, als dergelijke symptomen optreden, de plasmaconcentratie gecontroleerd worden en moet de dosis indien nodig worden aangepast wanneer de volgende

middelen op hetzelfde moment worden toegediend: loxapine, quetiapine, primidon, progabide, valproïnezuur, valnoctamide, valpromide en brivaracetam.

Andere interacties die speciale aandacht vereisen:

Het gelijktijdige gebruik van carbamazepine en levetiracetam kan de toxiciteit die door carbamazepine wordt veroorzaakt, verhogen.

Carbamazepine kan de levertoxiciteit van isoniazide verhogen.

Het gelijktijdige gebruik van carbamazepine en lithium of metoclopramide enerzijds en neuroleptica (haloperidol, thioridazine) anderzijds kan neurologische bijwerkingen in de hand werken. Bij patiënten die met neuroleptica worden behandeld, dient te worden opgemerkt dat carbamazepine de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen kan verlagen. Bijgevolg kan het ziektebeeld verergeren. Het kan nodig zijn om de dosis van het respectievelijke neurolepticum aan te passen.

Er dient te worden opgemerkt dat het gelijktijdige gebruik van lithium en carbamazepine in het bijzonder de neurotoxische effecten van beide werkzame stoffen kan versterken, zelfs bij therapeutische concentraties van lithium. Bijgevolg dienen de concentraties van beide middelen in het bloed zorgvuldig in de gaten te worden gehouden. Een vorige behandeling met neuroleptica moet meer dan 8 weken geleden zijn en mag niet op hetzelfde moment worden gegeven. De volgende tekenen van neurotoxische symptomen moeten worden waargenomen: wankel gang, ataxie, horizontale nystagmus, meer spierreflexen, spiertrillingen (spierfasciculaties).

De gecombineerde toediening van carbamazepine en bepaalde diuretica (hydrochloorthiazide, furosemide) kan leiden tot symptomatische hyponatriëmie.

De werkzaamheid van niet-depolariserende spierverslappers zoals pancuronium kan door carbamazepine worden aangetast. Bijgevolg kan de neuromusculaire blokkade sneller opgeheven worden. Patiënten die met spierverslappers worden behandeld, moeten in de gaten worden gehouden en de dosis van deze geneesmiddelen moet indien nodig worden verhoogd.

Zoals andere psychoactieve stoffen kan carbamazepine de alcoholtolerantie van de patiënt verminderen. Daarom mogen patiënten tijdens de behandeling geen alcohol drinken.

De gelijktijdige toediening van carbamazepine en direct werkende orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van de direct werkende orale anticoagulantia. Raadpleeg de volgende tabel voor meer details:

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)	Aanbevelingen voor het gelijktijdige gebruik van DOAC's en carbamazepine
Apixaban	Het gelijktijdige gebruik dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren bij de profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na een electieve heup- of knieervangende operatie, bij de profylaxe van een beroerte en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) en ook bij de profylaxe van recidiverende diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE). Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden bij de behandeling van DVT en LE.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)	Aanbevelingen voor het gelijktijdige gebruik van DOAC's en carbamazepine
Rivaroxaban	Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden tenzij de patiënt zorgvuldig in de gaten wordt gehouden voor tekenen en symptomen van trombose.
Dabigatran	Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.
Edoxaban	Gelijktijdig gebruik mag enkel met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden.

In de literatuur zijn er aanwijzingen dat de extra inname van carbamazepine in het geval van een reeds toegediende neuroleptische therapie het risico op het neuroleptisch maligne syndroom of het Stevens-johnsonsyndroom verhoogt.

Als isotretinoïne (werkzaam bestanddeel voor de behandeling van acne) en carbamazepine op hetzelfde moment worden toegediend, moet de plasmaconcentratie van carbamazepine worden gecontroleerd.

De gelijktijdige toediening van carbamazepine met paracetamol kan de biologische beschikbaarheid van paracetamol verminderen.

Carbamazepine lijkt de eliminatie van schildklierhormonen te verhogen en de nood aan deze middelen bij patiënten met hypothyreoïdie te vergroten. Daarom moeten de schildklierparameters bij de start en het einde van de behandeling met carbamazepine worden bepaald bij patiënten die een substitutietherapie krijgen. Indien nodig moet de dosis van de schildklierhormoonpreparaten worden aangepast. Vooral de gelijktijdige behandeling met carbamazepine en andere anticonvulsiva (bv. fenobarbital) kan de schildklierfunctie wijzigen.

De gelijktijdige toediening van antidepressiva van het type serotonineheropnameremmer (bv. fluoxetine) kan leiden tot het toxisch serotoninesyndroom.

Het wordt aanbevolen om carbamazepine niet te gebruiken in combinatie met nefazodon (een antidepressivum), aangezien carbamazepine kan leiden tot een aanzienlijke vermindering van de plasmaconcentratie van nefazodon en zelfs tot een verlies van werkzaamheid. Wanneer nefazodon en carbamazepine op hetzelfde moment worden genomen, verhoogt bovendien de plasmaconcentratie van carbamazepine en vermindert die van zijn werkzame afbraakproduct, carbamazepine-10,11-epoxide.

Het gelijktijdige gebruik van carbamazepine en antiaritmica, cyclische antidepressiva of erytromycine verhoogt het risico op hartgeleidingsstoornissen.

Verstoring van serologische onderzoeken

Door interferentie met de HPLC-analyse kan carbamazepine leiden tot valspositieve concentraties van perfenazine.

Carbamazepine en de metaboliet ervan 10,11-epoxide kunnen valspositieve concentraties van tricyclische antidepressiva veroorzaken bij fluorescentie-polarisatie-immunoassays.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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.

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

X 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 geboortefwijkingen 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.

Tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap, waarin het risico op afwijkingen het grootst is, en dan vooral tussen dag 20 en dag 40 na de bevruchting, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt omdat afwijkingen waarschijnlijk worden veroorzaakt door hoge plasmaconcentraties. Aangeraden wordt om de plasmaconcentraties in de gaten te houden. Die moeten worden gehandhaafd bij de ondergrens van het therapeutische bereik (3 tot 7 microgram/ml). Bij een dosis van < 400 mg carbamazepine per dag ligt het percentage afwijkingen lager dan bij hogere doses. Naast een paar gevallen van braken, diarree en/of minder eten werden ook enkele gevallen van convulsies en/of ademhalingsdepressie bij pasgeborenen gemeld met het gebruik van carbamazepine en andere anti-epileptica. Dit kan wijzen op het ontwenningssyndroom bij de pasgeborene.

Borstvoeding

Carbamazepine en de actieve metaboliet ervan worden in de moedermelk uitgescheiden (concentratieratio's melk/plasma van 0,24 tot 0,69). De voordelen van borstvoeding moeten echter worden afgewogen tegen het kleine risico op bijwerkingen bij de zuigeling. Carbamazepine kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt, op voorwaarde dat de zuigeling wordt geobserveerd voor mogelijke nadelige effecten (minder gewichtstoename, sedatie, allergische huidreacties). Als dergelijke effecten zich voordoen, moet de borstvoeding worden gestaakt. Er zijn een paar meldingen van cholestatische hepatitis geweest bij pasgeborenen die voor de geboorte of tijdens de borstvoeding aan carbamazepine zijn blootgesteld. Daarom moeten zuigelingen van wie de moeders met carbamazepine worden behandeld zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen op lever en gal.

Vruchtbaarheid

Er waren geïsoleerde gevallen van seksuele disfunctie, zoals impotentie of een lager libido. Er zijn maar zeer zelden meldingen gemaakt van een verminderde vruchtbaarheid bij de man en/of abnormale spermatogenese.

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

Door het optreden van bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid, ataxie, dubbelzien, accommodatiestoornissen en wazig zien, bij het begin van de behandeling of bij hogere doses en/of wanneer andere geneesmiddelen worden genomen die ook een invloed hebben op het centrale zenuwstelsel, kan carbamazepine, zelfs wanneer het wordt gebruikt zoals bedoeld, het reactievermogen veranderen, ongeacht het effect van de onderliggende aandoening die wordt behandeld. Het reactievermogen kan in die mate worden veranderd dat bijvoorbeeld het vermogen om actief aan het verkeer deel te nemen, om machines te bedienen of om te werken zonder veilige houvast voor de voeten verminderd is. Dit geldt nog meer in combinatie met alcohol.

4.8. Bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen traden minder vaak op met alleen carbamazepine (monotherapie) dan in combinatie met andere anti-epileptica (combinatietherapie).

Sommige bijwerkingen treden zeer vaak of vaak op, afhankelijk van de dosis, vooral bij het begin van de behandeling, met een te hoge aanvangsdosis of bij oudere patiënten, zoals aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, slaperigheid, sedatie, dubbelzien), gastrointestinale aandoeningen (misselijkheid, braken) en allergische huidreacties.

Dosisgerelateerde bijwerkingen verdwijnen doorgaans vanzelf na een paar dagen of na een tijdelijke verlaging van de dosis. Bijgevolg moet carbamazepine indien mogelijk geleidelijk aan worden toegediend. Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel kunnen wijzen op een relatieve overdosering of grote schommelingen van de plasmaconcentraties. Bijgevolg wordt aangeraden om de plasmaconcentraties in deze gevallen te bepalen.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm, samengesteld uit klinische onderzoeken en uit spontane meldingen

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken worden ingedeeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, waarbij de vaakst voorkomende reacties eerst worden vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende mate van ernst.. Daarnaast is de overeenkomstige 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 ($< 1/10.000$). Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

System/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Niet bekend**</i>	Reactivering van een infectie met het humane herpesvirus 6.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Leukopenie. Volgens de literatuur komt goedaardige leukopenie het vaakst voor. In ongeveer 10% van de gevallen is de aandoening van voorbijgaande aard en in 2% van de gevallen permanent. Goedaardige leukopenie treedt hoofdzakelijk op tijdens de eerste vier maanden van de behandeling.
<i>Vaak</i>	Trombocytopenie, eosinofilie.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
<i>Zelden</i>	Leukocytose, lymfadenopathie.
<i>Zeer zelden</i>	Agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie, erythrocytenaplasie, anemie, megaloblastaire anemie, reticulocytose, hemolytische anemie, vergrote milt.
<i>Niet bekend</i>	Beenmergdepressie.
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	Een vertraagde overgevoelighedsstoornis waarbij meerdere organen betrokken zijn met koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, abnormale leverfunctietests en vanishing bile duct-syndroom (progressieve cholestatische hepatopathie met vernietiging en verlies van de intrahepatische galwegen) die in verschillende combinaties optreedt. Ook andere organen kunnen aangetast zijn (bv. longen, nieren, pancreas, myocardium, colon).
<i>Zeer zelden</i>	Acute allergische algemene reacties, anafylactische reacties, angio-oedeem, hypogammaglobulinemie.
<i>Niet bekend**</i>	Geneesmiddelenhuiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Endocriene aandoeningen	
<i>Vaak</i>	Oedeem, vochtretentie, gewichtstoename, hyponatriëmie en verminderde bloedsomolariteit door een antidiuretisch hormoonachtig (ADH) effect, wat in zeldzame gevallen leidt tot waterintoxicatie die gepaard gaat met lethargie, braken, hoofdpijn, verwardheid, neurologische aandoeningen.
<i>Zeer zelden</i>	Galactorroe, gynaecomastie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zelden</i>	Foliumzuurdeficiëntie, verminderde eetlust.
<i>Zeer zelden</i>	Acute porfyrie (acute intermitterende porfyrie en porphyria variegata), niet-acute porfyrie (porphyria cutanea tarda).
<i>Niet bekend**</i>	Hyperammonieëmie
Psychische stoornissen	
<i>Soms</i>	Bij oudere patiënten verwardheid en rusteloosheid (agitatie).
<i>Zelden</i>	Hallucinaties (visueel of auditief), depressie, depressieve of manische stemming, rusteloosheid, agressief gedrag.
<i>Zeer zelden</i>	Activering van latente psychosen, stemmingswisselingen zoals fobische stoornissen, moeite met denken, verminderde rijvaardigheid.
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Ataxie (atactische en cerebellaire stoornis), duizeligheid, slaperigheid, sedatie, sufheid.
<i>Vaak</i>	Hoofdpijn, dubbelzien.
<i>Soms</i>	Onwillekeurige bewegingen (bv. tremor, asterixis, dystonie, tics), oculomotorische stoornissen die gepaard gaan met nystagmus.
<i>Zelden</i>	Dyskinesie, stoornissen zoals orofaciale dyskinesie, choreoathetose (onwillekeurige bewegingen van mond en gezicht zoals grimassen trekken, rukkende bewegingen), spraakstoornissen (bv. dysartrie of onduidelijk praten), polyneuropathie, perifere neuritis, perifere neuropathie, paresthesie en parese.
<i>Zeer zelden</i>	Neuroleptisch maligne syndroom, aseptische meningitis met myoclonus en perifere eosinofilie, dysgeusie.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
<i>Niet bekend**</i>	Geheugenstoornis.
Er is bewijs dat carbamazepine de symptomen van multipele sclerose kan verergeren. Zoals met andere geneesmiddelen voor convulsieve aandoeningen kan ook carbamazepine leiden tot frequente insulten: vooral bestaande absences kunnen verergeren of nieuwe absences kunnen optreden.	
Oogaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Accommodatiestoornissen (bv. wazig zien).
<i>Zeer zelden</i>	Vertroebeling van de lens, conjunctivitis. Bij twee patiënten werd retinotoxiciteit gemeld door de langdurige behandeling met carbamazepine, maar die verdween na stopzetting van carbamazepine.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	Gehoorstoornissen, bv. tinnitus, hyperacusis, hypoacusis, verandering in perceptie van de toonhoogte.
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	Geleidingsstoornissen, AV blok in geïsoleerde gevallen met syncope.
<i>Soms tot zelden</i>	Bradycardie, hartritmestoornis, hartfalen, verergering van reeds bestaande coronaire hartziekte.
Bloedvataandoeningen	
<i>Zelden</i>	Hypertensie of hypotensie.
<i>Zeer zelden</i>	Circulatoire collaps, embolie (bv. longembolie), tromboflebitis.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	Overgevoeligheidsreacties van de longen met koorts, dyspneu en pneumonitis of pneumonie (alveolitis); geïsoleerde gevallen van longfibrose zijn in de literatuur beschreven.
Maag-darmstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Braken, misselijkheid.
<i>Vaak</i>	Verlies van eetlust, droge mond.
<i>Soms</i>	Diarree, constipatie.
<i>Zelden</i>	Buikpijn.
<i>Zeer zelden</i>	Ontsteking van de slijmvliezen in de mond en keel (glossitis, stomatitis, gingivitis), pancreatitis.
<i>Niet bekend**</i>	Colitis.
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Verschillende vormen van hepatitis (cholestatisch, hepatocellulair of een gemengd type), vanishing bile duct-syndroom, geelzucht, levensbedreigende acute hepatitis, vooral in de eerste maanden van de behandeling, leverfalen.
<i>Zeer zelden</i>	Granulomateuze leverziekte.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Allergische huidreacties met en zonder koorts, zoals urticaria (ook heel ernstig).
<i>Soms</i>	Dermatitis exfoliativa, erythrodermie.
<i>Zelden</i>	Gegeneraliseerde lupus erythematoses, pruritus.
<i>Zeer zelden</i>	Het stevens-johnsonsyndroom*, lyellsyndroom (toxische epidermale necrolyse), lichtgevoeligheidsreactie, erythema exsudativum multiforme en nodosum, pigmentatiestoornis, purpura, acne, meer zweten, alopecia, hirsutisme en

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
	vasculitis zijn slechts zeer zelden gemeld, maar het oorzakelijk verband is niet duidelijk.
<i>Niet bekend**</i>	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)**, lichenoïde keratose, onychomadese.
Er is steeds meer bewijs van een verband tussen genmarkers en het optreden van bijwerkingen van de huid zoals SJS, TEN, DRESS, AGEP en maculopapulaire huiduitslag. Bij Japanse en Europese patiënten is er melding gemaakt van een verband tussen deze bijwerkingen en het gebruik van carbamazepine wanneer het HLA-A*3101-allel aanwezig is. Van een andere marker, het allel HLA-B*1502, is een sterk verband aangetoond met het optreden van SJS en TEN bij Han-Chinese, Thaise en bepaalde andere Aziatische populaties (zie rubrieken 4.2 and 4.4 voor meer informatie).	
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Spierzwakte.
<i>Zeer zelden</i>	Verstoord botmetabolisme (verlaagde serumconcentratie van calcium en verlaagd 25-OH-cholecalciferol), wat soms heeft geresulteerd in osteomalacie/osteoporose, artralgie, myalgie, spierspasmen/krampen.
<i>Niet bekend**</i>	Fracturen.
Er zijn casusrapporten van een afname van de botdichtheid die gepaard gaat met osteoporose tot pathologische fracturen bij patiënten die gedurende een lange tijd carbamazepine hebben gebruikt. Het mechanisme waardoor carbamazepine het botmetabolisme beïnvloedt, is niet bekend.	
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms</i>	Nierfunctiestoornis (bv. albuminurie, hematurie, oligurie, verhoogde ureumstikstofwaarde in het bloed/azotemie).
<i>Zeer zelden</i>	Tubulo-interstitiële nefritis, nierfalen, andere urinewegaandoeningen (bv. vaak plassen, dysurie, pollakisurie, urineretentie).
Voortplantingsstelsel	
<i>Zeer zelden</i>	Seksuele disfunctie, lager libido, erectiestoornis, verminderde vruchtbaarheid bij de man en/of abnormale spermiogenese (minder sperma en/of verminderde beweeglijkheid van het sperma).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	Vermoeidheid.
Onderzoeken	
<i>Zeer vaak</i>	Verhoogde gamma-glutamyltransferase (door leverenzyminductie), doorgaans niet klinisch relevant.
<i>Vaak</i>	Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed.
<i>Soms</i>	Verhoogde transaminasen.
<i>Zeer zelden</i>	Verhoogde intraoculaire druk, verhoogde cholesterol in het bloed, verhoogde high-densitylipoproteïne, verhoogde triglyceriden in het bloed. Afwijkende schildklierfunctietest: verminderd L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, tri-joodthyronine) en verhoogd TSH in het bloed, meestal zonder klinische symptomen, verhoogd vrij cortisol in het serum, verhoogde prolactineconcentratie in het bloed.
Er is bewijs van verlaagde vitamine B12-spiegels en verhoogde homocysteïnespiegels in het serum.	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
<i>Niet bekend**</i>	Vallen (in verband gebracht met door carbamazepine veroorzaakte ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid, sedatie) (zie rubriek 4.4).

* In sommige Aziatische landen ook als zeldzaam gemeld. Zie ook rubriek 4.4.

** Spontane meldingen en gevallen in de literatuur van bijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijkomende bijwerkingen afkomstig van spontane meldingen (frequentie niet bekend)

Tijdens postmarketingervaring met carbamazepine zijn bijwerkingen vastgesteld via spontane meldingen en de literatuur. Aangezien de meldingen vrijwillig waren en afkomstig van een populatie van onbekende grootte, kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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

Bij elke beoordeling van intoxicatie moet ook rekening worden gehouden met de mogelijkheid van meerdere intoxicaties door de mogelijke inname van verschillende geneesmiddelen, bijvoorbeeld bij zelfmoordneigingen.

Intoxicaties met carbamazepine doen zich doorgaans voor bij zeer hoge doses (4 tot 20 g), waarbij de plasmaconcentraties altijd hoger zijn dan 20 microgram/ml. Patiënten hebben accidentele inname of inname om zelfmoord te plegen met plasmaconcentraties van 38 microgram/ml overleefd.

In de literatuur is melding gemaakt van intoxicaties (na inname van carbamazepine om zelfmoord te plegen of na accidentele inname), waarvan sommige fataal zijn afgelopen.

Symptomen van een overdosering

Bij een overdosering met carbamazepine kunnen de symptomen die in rubriek 4.8 worden vermeld meer uitgesproken zijn. Doorgaans worden het centrale zenuwstelsel, het cardiovasculair systeem en het ademhalingsstelsel aangetast in het geval van een overdosering.

Centrale zenuwstelsel:

Depressie van het CZS, bewustzijnsstoornissen (sufheid, slaperigheid, stupor, coma), duizeligheid, desoriëntatie, rusteloosheid, agitatie, verwardheid, hallucinaties, wazig zien, onduidelijk praten, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, abnormale reflexen (eerst meer en daarna minder reflexen), tonisch-klonische convulsies, insulten, psychomotorische stoornissen, myoclonus, opisthotonus, onwillekeurige bewegingen, tremor, hypothermie, overmatig blozen, mydriase, ritmestoornissen op het EEG.

Ademhalingsstelsel:

Ademhalingsdepressie, longoedeem, cyanose, ademhalingsinsufficiëntie.

Cardiovasculair systeem:

Doorgaans hypotonische bloeddrukwaarden (mogelijk ook hypertensie), geleidingsstoornissen, veranderingen op het ECG (aritmie, met verlenging van het QRS-complex), tachycardie, syncope, AV blok, hartstilstand, overmatig blozen.

Spijverteringsstelsel:

Misselijkheid, braken, vertraagde maaglediging, verminderde darmmotiliteit.

Skeletspierstelsel:

In enkele gevallen werd melding gemaakt van rhabdomyolyse die verband hield met toxiciteit door carbamazepine.

Nierstelsel:

Urineretentie, oligurie of anurie, vochtretentie, waterintoxicatie door het antidiuretisch hormoonachtig effect (ADH).

Laboratoriumbevindingen:

Hyponatriëmie, mogelijk metabole acidose, mogelijk hyperglykemie, gestegen creatinefosfokinase in de spieren, leukocytose, leukopenie, neutropenie, glycosurie, acetonurie.

Therapeutische maatregelen bij een overdosering

Er bestaat momenteel nog geen specifiek antidotum voor een intoxicatie met carbamazepine.

Daarom is de behandeling symptomatisch: ziekenhuisopname, bepalen van de carbamazepineconcentraties om een intoxicatie met carbamazepine te bevestigen en om de mate van overdosering te bepalen.

Zo snel mogelijk de schadelijke stof verwijderen (maaglediging, maagspoeling) en vermindering van de resorptie (toedienen van bv. actieve kool of een laxeremiddel). Een vertraagde maaglediging kan resulteren in een vertraagde absorptie. Daardoor kan de toestand van de patiënt opnieuw verslechteren tijdens het herstel van de intoxicatie.

De vitale functies moeten worden verzekerd onder klinische omstandigheden. De plasmaconcentraties en hartfunctie moeten worden gecontroleerd, en een zorgvuldige correctie van de elektrolytenbalans kan nodig zijn.

Hemoperfusie met actieve kool werd aangeraden. Hemodialyse is een doeltreffende manier om een overdosering met carbamazepine te behandelen.

Er moet rekening worden gehouden met een mogelijke verergering van de symptomen op dag 2 en 3 door een vertraagde absorptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Therapeutische klasse: anti-epilepticum, neurotropisch en psychotropisch middel; dibenzazepinederivaat.

ATC-code: N03AF01.

Als een anti-epilepticum omvat het werkingsspectrum ervan: partiële insulsten (eenvoudige en complexe) met en zonder secundaire generalisatie, gegeneraliseerde tonisch-klonische insulsten en ook combinaties van deze soorten insulsten.

Het werkingsmechanisme van carbamazepine, de werkzame stof van Carbamazepine Tillomed, is nog maar gedeeltelijk opgehelderd. Carbamazepine stabiliseert overmatige prikkeling van de zenuwmembranen, remt repetitieve neuronale ontladingen en vermindert de synaptische uitbreiding van prikkelende impulsen. Het is denkbaar dat de preventie van herhaaldelijk afvuren van de natriumafhankelijke actiepotentialen in de gedepolariseerde neuronen, via de blokkering van de gebruiks- en spanningsafhankelijke natriumkanalen, het belangrijkste werkingmechanisme van carbamazepine is.

Terwijl de verminderde vrijgave van glutamaat en de stabilisatie van de neuronale membranen mogelijk de anti-epileptische eigenschappen van carbamazepine verklaren, kan het

onderdrukkende effect op de hernieuwing van dopamine en noradrenaline verantwoordelijk zijn voor de antimanische eigenschappen ervan.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Carbamazepine is (afhankelijk van de doseringsvorm) relatief traag en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening.

De absorptiehalfwaardetijd bedraagt gemiddeld 8,5 uur en vertoont grote intraindividuele verschillen (ongeveer 1,72 tot 12 uur).

Na een enkelvoudige dosis (afhankelijk van de doseringsvorm) worden de maximale plasmaconcentraties bij volwassenen bereikt na 4 tot 16 uur (zeer zelden tot 35 uur) en bij kinderen na ongeveer 4 tot 6 uur. De plasmaconcentraties zijn niet lineair afhankelijk van de dosis en vertonen een vlakke curve voor hogere doseringen.

De plasmaconcentraties zijn lager na toediening van tabletten met verlengde afgifte.

Steady state wordt na 2 tot 8 dagen bereikt. Er is geen dosisrelatie tussen de dosis carbamazepine en de plasmaconcentratie bij steady state.

Bij steady state zijn de schommelingen in de plasmaconcentraties van carbamazepine en van de metaboliet ervan, carbamazepine-10,11-epoxide, klein bij het doseringsinterval na respectievelijk 8 en 12 uur.

Wat de therapeutische en toxische plasmaconcentraties betreft, blijkt uit meldingen in de literatuur dat patiënten mogelijk insulfvrij zijn bij plasmaconcentraties van 4 tot 12 microgram/ml. Een plasmaconcentratie hoger dan 20 microgram/ml resulteerde in een verergering van het ziektebeeld. Pijnverlichting bij trigeminusneuralgie wordt bereikt bij plasmaconcentraties van 5 tot 18 microgram/ml.

De drempelconcentratie voor het optreden van bijwerkingen is ongeveer 8 tot 9 microgram/ml. Inname van voedsel heeft geen invloed van betekenis op de snelheid en de mate van absorptie, ongeacht de doseringsvorm van carbamazepine.

Distributie

Het distributievolume bij de mens wordt uitgedrukt in waarden tussen 0,8 en 1,9 l/kg.

De plasma-eiwitbinding van carbamazepine schommelt tussen 70% en 80%. Het percentage ongebonden carbamazepine blijft constant bij concentraties tot 50 microgram/ml. De farmacologisch actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide is voor 48 tot 53% aan plasma-eiwitten gebonden (ongeveer 0,74 l/kg).

Er worden farmacokinetische interacties verwacht, zie rubriek 4.5.

De concentratie van carbamazepine in het CSV bedraagt 33% van de respectievelijke plasmaconcentratie.

De concentratie van carbamazepine in het speeksel stemt overeen met de concentratie van de vrije moedermolecule en correleert goed met de plasmaconcentratie (ongeveer 20 tot 30%). Met een vermenigvuldigingsfactor van 4 kan het worden gebruikt om de plasmaconcentratie te schatten als onderdeel van de therapie.

Carbamazepine passeert de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden (concentratie ongeveer 58% van die in plasma). Bij de zuigeling kan dit leiden tot plasmaconcentraties die gelijk zijn aan de concentraties in de moedermelk.

Biotransformatie

Carbamazepine wordt geoxideerd, gedeamineerd, gehydroxyleerd en vervolgens veresterd met glucuronzuur in de lever.

Tot op heden zijn er 7 metaboliëten van carbamazepine in de urine bij de mens aangetroffen. Van deze maakt de farmacologisch inactieve metaboliet trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine het grootste deel uit. De metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide wordt voor ongeveer 0,1 tot 2% aangetroffen en heeft anticonvulsieve effecten. Humane microsomale epoxidehydrolase is geïdentificeerd als het enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van 10,11-transdiol uit carbamazepine-10,11-epoxide.

Eliminatie

Na enkelvoudige doses wordt carbamazepine uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 36 uur (tussen 18 en 65 u).

Bij een langdurige behandeling vermindert de halfwaardetijd met ongeveer 50% (10 tot 20 uur) door enzyminductie. Halfwaardetijden zijn korter (gemiddeld 6 tot 10 uur) bij een combinatietherapie met andere anti-epileptica dan bij een monotherapie (11 tot 13 uur). Ze zijn ook korter bij kinderen dan bij volwassenen en langer bij pasgeborenen dan bij zuigelingen.

De plasmaklaring bij gezonde personen bedraagt ongeveer $19,8 \pm 2,7$ ml/u/kg, bij patiënten die met een monotherapie worden behandeld ongeveer $54,6 \pm 6,7$ ml/u/kg en bij patiënten die met een combinatietherapie worden behandeld ongeveer $113,3 \pm 33,4$ ml/u/kg.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 400 mg carbamazepine wordt 72% in de urine uitgescheiden en 28% in de feces, gedeeltelijk in onveranderde vorm. In de urine wordt ongeveer 2 tot 3 % van de dosis als onveranderd geneesmiddel teruggevonden.

Speciale populaties

Pediatriëche patiënten

Als gevolg van de grotere eliminatie van carbamazepine hebben kinderen mogelijk hogere doses carbamazepine (in mg/kg) nodig dan volwassenen om de therapeutische concentraties te behouden.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Niets wijst erop dat de farmacokinetiek van carbamazepine gewijzigd is bij oudere patiënten vergeleken met jonge volwassenen.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van carbamazepine bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit het preklinisch onderzoek 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. Dierstudies waren echter niet voldoende om de teratogene effecten van carbamazepine uit te sluiten.

Carcinogeniciteit

In een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten met carbamazepine was er een toegenomen incidentie van hepatocellulaire tumoren bij vrouwtjes en goedaardige testiculaire tumoren bij mannetjes. Er is echter geen bewijs dat deze waarnemingen relevant zijn voor therapeutisch gebruik bij de mens.

Genotoxiciteit

Verschillende standaard mutageniciteitsonderzoeken bij bacteriën en zoogdieren hebben geen genotoxiciteit van carbamazepine aangetoond.

Reproductietoxiciteit

De cumulatieve bewijzen van verschillende dierstudies bij muizen, ratten en konijnen toonden aan dat carbamazepine in doses die 10 tot 20 keer hoger waren dan de aanbevolen dosis voor de mens tijdens de ontwikkeling van de organen resulteerde in toegenomen embryolethaliteit en groeiachterstand. Schade aan het embryo (vooral aan de hersenventrikels) werd waargenomen bij muizen. In reproductieonderzoek bij ratten vertoonden de gezoogde jongen een verminderde gewichtstoename bij een doseringsniveau van 192 mg/kg/dag bij het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose

Ammoniomethacrylaatcopolymeer

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat type A

Magnesiumstearaat

Talk

Triëthylcitraat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er 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 genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 124100

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2020

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 februari 2025