

### 1.3.1.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbamazepine Umedica 100 mg, tabletten

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is carbamazepine.

Carbamazepine Umedica 100 mg  
Elke omhulde tablet bevat 100 mg carbamazepine.

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

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

100 mg tabletten: wit tot gebroken wit ronde tabletten van platte schuin aflopende randen, niet-omhuld, met enkelvoudige breukstreep, met inscriptie 'CAR' en '100' aan de zijde met de breukstreep en de andere zijde effen.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### 4. KLINISCHE GEGEVENS

##### 4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie - gegeneraliseerde tonisch-clonische en partiële aanvallen.

Let op: Carbamazepine is doorgaans niet effectief bij absences (petit mal) en myoclonische aanvallen. Carbamazepine Umedica kan zowel als monotherapie als in combinatie met andere anti-epileptische behandelingen worden gebruikt.

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

Dosering

De dosis bij ouderen moet voorzichtig worden vastgesteld vanwege de mogelijk veranderde farmacokinetiek en het verhoogde risico op interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

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).

*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 (zie rubriek 5.2). 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). Carbamazepine tabletten moeten worden ingenomen in een aantal verdeelde doses, hoewel de aanvankelijke aanbevolen dosis 100 – 200 mg eenmaal of tweemaal daags is. Dit kan worden gevolgd door een langzame verhoging tot de beste respons wordt verkregen, vaak 800 – 1200 mg per dag. In sommige gevallen kan 1600 mg of zelfs 2000 mg per dag nodig zijn

*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 patiëntgroepen:*

*Ouderen (65 jaar en ouder):* Vanwege de kans op geneesmiddeleninteracties moet de dosering van carbamazepine voor oudere patiënten (65 jaar en ouder) 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.

Dosering voor pediatrische patiënten

Tot 5 jaar: Carbamazepine Umedica tabletten worden niet aanbevolen.

6-10 jaar: 400 to 600 mg per dag (2-3 x 200 mg tabletten per dag, te nemen in meerdere doses).

11-15 jaar: 600 to 1000 mg per dag (3-5 x 200 mg tabletten per dag, te nemen in meerdere verdeelde doses).

>15 jaar: 800 to 1200 mg per dag (zelfde als de dosis voor volwassenen).

Maximale aanbevolen dosering

Tot 6 jaar: 35 mg/kg/dag

6-15 jaar: 1000 mg/dag

>15 jaar: 1200 mg/dag

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

Wanneer Carbamazepine 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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### *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. 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*

##### *Ouderen:*

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.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor structureel verwante stoffen (bijv. tricyclische antidepressiva)
- Patiënten met atrioventriculair blok
- Patiënten met beenmergdepressie in de anamnese

Patiënten met 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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### 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 bloeduitstorting, 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 Bijwerkingen). 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, genesmidelexantheem met eosinofilie (DRESS), of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze 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 overgevoeligheidsreacties uitlokken, inclusief geneesmiddelheidsuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), reactivering van HHV6 gepaard gaande met DRESS, 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. 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 overgevoeligheidsreacties.

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

Kruisovergevoeligheidsreacties 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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### **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. Er wordt aanbevolen om een uitgangs- en periodiek volledige urineanalyse en BUN-bepalingen uit te voeren.

### *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 epoxidehydrolase 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 enzymssystemen 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 Interacties.

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 Interacties en 4.6 Zwangerschap en borstvoeding). 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 Bijwerkingen) 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 Tegretol.

### *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.

*Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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.

#### **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 enzymssystemen in de lever en kan derhalve plasmaspiegels reduceren van comedatie 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), ciprofloxacin.

Antidepressiva: fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, trazodon.

Anti-epileptica: vigabatrine, brivaracetam.

Antischimmelmiddelen: 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 ook clonazepam.

Antineoplastische: cisplatine of doxorubicine.

Antituberculose: rifampicine.

Bronchodilatatoren of middelen tegen astma: theofylline, aminofylline.

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 wordt het aangeraden om de plasmaconcentratie van fenytoïne aan te passen tot 13 microgram/ml voor toevoeging van carbamazepine aan de behandeling. Er zijn zelden voorkomende gevallen gemeld van een stijging van de plasmaconcentratie van mefenytoïne.

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

Antihelminthica: 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.

Corticosteroïden: corticosteroïden (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) antagoneren. 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).

Risico in verband met anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen

Aan alle vrouwen die zwanger kunnen worden en een anti-epileptische behandeling krijgen, en in het bijzonder aan vrouwen die van plan zijn zwanger te worden en vrouwen die zwanger zijn, moet specialistisch medisch advies worden gegeven over de mogelijke risico's voor de foetus als gevolg van zowel epileptische aanvallen als anti-epileptische behandeling.

Plotselinge stopzetting van de behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden, omdat dit kan leiden tot aanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

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

##### *Risico's in verband met carbamazepine*

Carbamazepine 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.

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.

### ***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 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 neonat, 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 frequentiecategorie 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Bloed-lymfestelselaandoeningen</b>	<b>en</b>
<i>Zeer vaak:</i>	leukopenie.
<i>Vaak:</i>	trombocytopenie, eosinofilie.
<i>Zelden:</i>	leukocytose, lymfadenopathie.
<i>Zeer zelden:</i>	agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie, primaire rodebloedcelaplasie, bloedarmoede, megaloblastische anemie, reticulocytosis, hemolytische anemie.
<i>Niet bekend:</i>	beenmergdepressie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	een vertraagde overgevoeligheidsstoornis in meerdere organen, waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en ductopenie (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, angio-oedeem, hypogammaglobulinemie.
<i>Niet bekend**:</i>	geneesmiddeldrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
<i>Onbekend**:</i>	reactivatie van infectie met humaan herpesvirus type 6.
<b>Endocriene aandoeningen</b>	

<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
<b>Voedings- stofwisselingsstoornissen</b>	<b>en</b> Hyperammoniëmie
<i>Zelden:</i>	folaatdeficiëntie, verminderde eetlust.
<i>Zeer zelden:</i>	porfyrie acuut (acute intermitterende porfyrie en porphyria variegata), porfyrie niet-acuut (porphyria cutanea tarda).
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Zelden:</i>	hallucinaties (visueel of auditief), depressie, agressie, agitatie, rusteloosheid, verwarde toestand.
<i>Zeer zelden:</i>	activering van psychose.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<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
<b>Oogaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	accommodatiestoornissen (bijv. wazig zien)
<i>Zeer zelden:</i>	lenticulaire troebelingen, conjunctivitis.
<b>Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen</b>	<b>en</b>
<i>Zeer zelden:</i>	gehoorstoornissen, bijv. tinnitus, hyperacusis, hypoacusis, gewijzigde toonhoogteperceptie.
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	hartgeleidingsstoornissen.

<i>Zeer zelden:</i>	aritmie, atrioventriculair blok met syncope, bradycardie, hartfalen congestief, kransslagaderaandoening verergerd.
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	hypertensie of hypotensie, vasodilatatie
<i>Zeer zelden:</i>	circulatoire collaps, embolie (bijv. longembolie), tromboflebitis.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden:</i>	pulmonale overgevoeligheid, gekenmerkt door bijv. koorts, dyspneu, pneumonitis of pneumonie.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<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.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	hepatitis van het cholestatische, parenchymateuze (hepatocellulaire) of gemengde type, ductopenie, geelzucht.
<i>Zeer zelden:</i>	leverfalen, granulomateuze leverziekte.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	urticaria, welke ernstige allergische dermatitis kan zijn.
<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.
<b>Bot-, skeletspierstelsel- en</b>	

<b>bindweefselaandoeningen</b>	
<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.
<b>Nier- urine- en urine- en</b>	
<i>Zeer zelden:</i>	tubulo-interstitiële nefritis, nierfalen, nierinsufficiëntie (bijv. albuminurie, hematurie, oligurie en verhoogde bloedureumwaarden/azotemie), urineretentie, frequente urinelozing.
<b>Voortplantingsstelsel</b>	
<i>Zeer zelden:</i>	seksuele disfunctie/erectiele disfunctie, abnormale spermatogenese (met afgenomen spermatelling en/of – motiliteit).
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	vermoeidheid.
<b>Onderzoeken</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	gamma-glutamyltransferase verhoogd (als gevolg van hepatischenzyminductie), doorgaans niet klinisch relevant.
<i>Vaak:</i>	bloed alkalinefosfatase verhoogd.
<i>Soms:</i>	transaminasen verhoogd.
<i>Zeer zelden:</i>	intraoculaire druk verhoogd, bloed cholesterol verhoogd, high-density lipoproteïne verhoogd, bloed triglyceriden verhoogd. Abnormale schildklierfunctietests: verminderde waarden van L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, tri-jodothyronine) en verhoogde thyroïd-stimulerendhormoon (TSH)-waarden, meestal zonder klinische symptomen, bloed prolactine verhoogd.
<i>Niet bekend**:</i>	botdichtheid verminderd.
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
<i>Niet bekend**</i>	Vallen (in verband met door de carbamazepine-behandeling geïnduceerde ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

\* In enkele Aziatische landen ook gerapporteerd als zelden voorkomend. Zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

**\*\*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 de 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](http://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 ademhalingsstelsel 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 creatininefosfokinase.

### ***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 behandelmethode 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, 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 maar tamelijk langzaam uit de tabletten geabsorbeerd. De conventionele tabletten geven gemiddelde piekplasmaconcentraties van de onveranderde stof binnen 12 uur (kauwtabletten 6 uur; siroop 2 uur) na enkelvoudige orale doses. Wat betreft de geabsorbeerde hoeveelheid werkzame stof is er geen klinisch relevant verschil tussen de orale toedieningsvormen. Na een eenmalige orale dosis van 400 mg carbamazepine (tabletten) bedraagt de gemiddelde piekconcentratie van onveranderd carbamazepine in het plasma ca. 4,5 microgram/ml.

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 metabooliet 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-epoxidemetaabooliet 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-metabooliet 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 metabooliet): ongeveer 30% van de carbamazepine-spiegels.

#### **Speciale patiëntgroepen**

##### **Pediatrie 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**

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

In dieronderzoek bij muizen, ratten en konijnen leidde orale toediening van carbamazepine tijdens de organogenese tot verhoogde embryonale-foetale sterfte en foetale groeivertraging bij dagelijkse doses, gepaard gaande met toxiciteit bij de moederdieren (meer dan 200 mg/kg/dag). Carbamazepine was teratogeen in een aantal onderzoeken, met name bij muizen, maar vertoonde in voor de mens bedoelde doses geen of slechts een gering teratogeen potentieel.

#### 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

Zetmeel (gepregelatineerd)  
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide  
Croscarmellose-natrium (E486)  
Magnesiumstearaat (E572)

## 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

Carbamazepine 100 mg tabletten zijn verpakt in transparante aluminium/PVDC-gecoate harde PVC/PE-laminaat blisterverpakkingen met 28, 30, 84, 100 en 200 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen

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

Umedica Netherlands B.V.  
Korte Lijnbaanssteeg 1 CB-4181  
1012SL Amsterdam  
Nederland

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

Carbamazepine Umedica 100 mg, tabletten: RVG 125265

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 oktober 2021

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 5 oktober 2023.