1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbamazepine Aurobindo retard 200 mg, tabletten met verlengde afgifte
Carbamazepine Aurobindo retard 400 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carbamazepine Aurobindo retard 200 mg, tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg carbamazepine.

Carbamazepine Aurobindo retard 400 mg, tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg carbamazepine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Carbamazepine Aurobindo retard 200 mg, tabletten met verlengde afgifte:
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten. Ze zijn ongeveer 12,5 x 5,8 mm en hebben de inscriptie 'C' en '2' die door een breukstreep worden gescheiden aan weerszijden.
De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

Carbamazepine Aurobindo retard 400 mg, tabletten met verlengde afgifte:
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten. Ze zijn ongeveer 17,5 x 7 mm en hebben de inscriptie 'C' en '4' die door een breukstreep worden gescheiden aan weerszijden.
De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Epilepsie
  - gegeneraliseerde tonisch-clonische. Gemengde vormen van toevallen
  - complexe of eenvoudige partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie

Carbamazepine Aurobindo retard is geïndiceerd bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met epilepsie en bij patiënten bij wie de ziekte niet onder controle is of die hun huidige anti-convulsieve therapie niet kunnen verdragen.

Opmerking: carbamazepine is bij absences (petit mal) en bij myoclonische aanvallen doorgaans niet werkzaam.

- alcoholontwenningssyndroom
- Idiopatische trigeminusneuralgie en trigeminusneuralgie als gevolg van multiple sclerosis (typisch of atypisch). Idiopatische glossopharyngeale neuralgie.
- Pijnlijke diabetische neuropathie
- Voor de profylaxe van manisch-depressieve psychose bij patiënten die niet reageren op lithiumtherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alvorens te besluiten om tot behandeling over te gaan, dienen patiënten van Han-Chinese of Thaise afkomst, indien mogelijk, een screening te ondergaan op HLA-B*1502 en HLA-A*3101, omdat dit allel een sterke voorspeller is voor het risico van het ernstige, met carbamazepine geassocieerde Stevens-Johnson-syndroom (SJS) (zie informatie over genetisch testen en cutane reacties in rubriek 4.4).

Dosering

De behandeling wordt gestart met een lage dosis die voor de individuele patiënt is bepaald op basis van het type en de ernst van de symptomen. De dosis wordt vervolgens geleidelijk verhoogd om de optimale onderhoudsdosis voor de patiënt te bepalen.

De dagelijkse dosis wordt doorgaans als 1 tot 2 enkele doses toegediend.

Het algemene dagelijkse dosisbereik ligt tussen 400 en 1200 mg carbamazepine. Een totale dagelijkse dosis van 1200 mg carbamazepine mag over het algemeen niet worden overschreden, omdat bij hogere dosis het aantal bijwerkingen toeneemt.

De therapeutische dosis moet, vooral bij combinatietherapie, worden bepaald door de plasmaconcentraties te meten en is afhankelijk van de werkzaamheid. Uit ervaring is gebleken dat de therapeutische carbamazepineconcentratie tussen 4 en 12 microgram/ml ligt.

In individuele gevallen kan de benodigde dosis aanzienlijk afwijken van de aangegeven start- en onderhoudsdosis (bijvoorbeeld door een versneld metabolisme als gevolg van enzyminductie of door geneesmiddelinteracties in het geval van gecombineerde medicatie). Carbamazepine dient bij voorkeur alleen (monotherapie) te worden gebruikt om epilepsie te behandelen. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie.

Bij het overstappen op een behandeling met carbamazepine moet de dosis van het anti-epilepticum dat moet worden stopgezet, geleidelijk worden verlaagd.

Het volgende algemene doseringsschema wordt aanbevolen voor de behandeling van epileptische aanvallen:

	Aanvankelijke dagelijkse dosis in mg	Onderhoudsdosis, dagelijks, in mg
Volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar	200 mg in de avond	200 tot 600 mg in de ochtend 400 tot 600 mg in de avond
Kinderen van 6-10 jaar*	200 mg in de avond	200 mg in de ochtend 200 tot 400 mg in de avond
Kinderen van 11-15 jaar	200 mg in de avond	200 tot 400 mg in de ochtend 400 tot 600 mg in de avond

* Opmerking: voor de aanvankelijke dosis en onderhoudsdosis voor kinderen jonger dan 6 zijn er doseringsvormen zonder vertraging (suspensie of tabletten) beschikbaar. De toediening van tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Jongeren ouder dan 15 jaar en volwassenen
De aanvankelijke dosis van 200 mg carbamazepine per dag wordt geleidelijk verhoogd naar de onderhoudsdosis van 800 tot 1200 mg carbamazepine.
Maximale aanbevolen dosis: > 15 jaar: 1200 mg/dag (hetzelfde als de dosis voor volwassenen).

Kinderen en jongeren tot 15 jaar
De onderhoudsdosis voor kinderen is een gemiddelde van 10 tot 20 mg carbamazepine/kg lichaamsgewicht/dag.
De maximale aanbevolen dosis: 6-15 jaar: 1000 mg/dag

Epilepsie:
Over het algemeen wordt bij volwassenen de aanvankelijke dosis van 1 tot 2 tabletten carbamazepine met verlengde afgifte (gelijk aan 200 tot 400 mg carbamazepine/dag) langzaam verhoogd tot de onderhoudsdosis van 4 tot 6 tabletten carbamazepine met verlengde afgifte (gelijk aan 800 tot 1200 mg carbamazepine).

Over het algemeen is de onderhoudsdosis voor kinderen een gemiddelde van 10 tot 20 mg carbamazepine/kg lichaamsgewicht/dag.

Zie hierboven voor het aanbevolen doseringsschema.

Dosering bij trigeminusneuralgie en glossopharyngeale neuralgie:
De aanvangsdosis van 200 tot 400 mg moet geleidelijk verhoogd worden tot de pijn geheel verdwenen is (meestal bij drie- tot viermaal 200 mg per dag). Voor de meerderheid van de patiënten is een dosering van drie- of viermaal daags 200 mg voldoende om pijnvrij te blijven. Zodra de pijn echter afneemt, moet de dosering geleidelijk worden verlaagd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosis. De maximale aanbevolen dosis is 1200 mg/dag. Wanneer pijnbestrijding is verkregen, moeten er pogingen worden ondernomen om de behandeling geleidelijk af te bouwen, totdat een volgende pijnaanval optreedt.

Profylaxe van manisch-depressieve psychose
De aanvankelijke dosis, die meestal ook voldoende is als onderhoudsdosis, is 200 tot 400 mg carbamazepine per dag. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 800 mg carbamazepine.

Preventie van epileptische aanvallen tijdens klinische behandeling van alcoholontwenningssyndroom
Gemiddelde dosering: De gemiddelde dagelijkse dosis is 600 mg carbamazepine, ingenomen als één tablet van 200 mg 's ochtends en twee tabletten van 200 mg 's avonds. In ernstige gevallen kan de dosis gedurende de eerste dagen worden verhoogd tot 1200 mg carbamazepine per dag, toegediend als 600 mg tweemaal daags. Aan het begin van de behandeling van ernstige ontwenningsverschijnselen wordt de combinatie van Carbamazepine Aurobindo retard tabletten met verlengde afgifte met sedativa-hypnotica afgeraden. Afhankelijk van de klinische behoeften kunnen Carbamazepine Aurobindo retard tabletten met verlengde afgifte echter indien nodig worden gecombineerd met andere middelen die worden gebruikt bij de behandeling van alcoholontwenning. Nadat de acute fase is afgenomen, kan Carbamazepine Aurobindo retard als monotherapie worden voortgezet.

Dosering bij pijnlijke diabetische neuropathie
Gemiddelde dosering: 200 mg 2 tot 4 keer per dag.

Speciale populaties

Kinderen jonger dan 6 jaar
Carbamazepine Aurobindo retard is ongeschikt voor kinderen jonger dan 6 vanwege het hoge gehalte werkzame stof en het gebrek aan ervaring met retard-tabletten.

Ouderen en patiënten met ernstige hart- en vaatziekten
Een lagere dosis is geïndiceerd voor patiënten met ernstige hart- en vaatziekten en voor ouderen.

Leverfunctiestoornis/nierfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

- De dagelijkse dosis wordt doorgaans als 1 tot 2 enkele doses toegediend, tijdens of na een maaltijd met een glas water.
- Carbamazepine Aurobindo retard tabletten met verlegde afgifte kunnen in gelijke doses worden verdeeld.
- Er mag niet op de tablet worden gekauwd en deze mag niet worden geplet omdat de verlengde afgifte anders niet werkt.

In sommige gevallen is het verdelen van de dagelijkse dosis in 4 tot 5 afzonderlijke doses bijzonder effectief gebleken. In deze gevallen hebben formuleringen van carbamazepine met directe afgifte de voorkeur boven formuleringen met verlengde afgifte.

Duur van de behandeling

De gebruiksduur hangt af van de betreffende indicatie en de individuele reactie van de patiënt. Dit geneesmiddel mag in geen geval door de patiënt zelf worden gestopt.
De gebruiksduur verschilt per persoon en wordt bepaald door de behandelend arts.

Anti-epileptische therapie en de profylaxe van manisch-depressieve fasen zijn een langetermijnbehandeling.

Over de aanpassing van de behandelingsduur en het staken van carbamazepine moet per geval een beslissing worden genomen door een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie. Over het algemeen kan een dosisverlaging of stopzetting van anti-epileptica worden overwogen als de patiënt minimaal twee of drie jaar geen aanvallen heeft gehad.

Stopzetting moet geleidelijk gebeuren gedurende een periode van één tot twee jaar; kinderen mogen de dosis per kg lichaamsgewicht ontgroeien in plaats van dat de dosis wordt aangepast aan de leeftijd, waarbij de eeg-bevindingen niet mogen verslechteren.

Bij de behandeling van neuralgie is gebleken dat het zinvol is om de therapie gedurende een periode van een paar weken uit te voeren met een onderhoudsdosis die net voldoende is om de pijn te verhelpen. De dosis moet voorzichtig worden verlaagd om te bepalen of er in de tussentijd spontane remissie heeft plaatsgevonden.

Als de pijnaanvallen terugkeren, moet de oorspronkelijke onderhoudsdosis worden voortgezet.

4.3 Contra-indicaties

Carbamazepine mag niet worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor carbamazepine of andere medicijnen met een vergelijkbare structuur (bijv. tricyclische antidepressiva) of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- een voorgeschiedenis van beenmergfalen;
- atrioventriculaire geleidingsstoornissen;
- voorgeschiedenis van hepatische porfyrie (bijv. acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).
- gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met ernstige hart- en vaatziekte, leverziekte of nierschade en oudere mensen moeten nauwlettend worden geobserveerd. De doses moeten aan de patiënt worden aangepast.

Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag
Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptische middelen voor verschillende indicaties. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptische medicijnen blijkt ook een kleine toename van het risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico bij gebruik van carbamazepine niet uit.

Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en een gepaste behandeling moet worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten worden geadviseerd medisch advies te vragen in het geval tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag ontstaan.

Ernstige cutane bijwerkingen
Ernstige en soms fatale cutane reacties, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN) en het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) zijn gemeld tijdens de behandeling met carbamazepine.
Deze reacties treden naar schatting op bij 1-6 op de 10.000 nieuwe gebruikers in landen met een voornamelijk witte bevolking, maar het risico in sommige Aziatische landen is naar schatting 10 keer hoger. Patiënten met ernstige dermatologische reacties moeten mogelijk in het ziekenhuis worden opgenomen, omdat deze aandoeningen levensbedreigend en zelfs dodelijk kunnen zijn.

Er is steeds meer bewijs voor de rol van verschillende HLA-allelen bij patiënten met een hoger risico op immuungemedieerde bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

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

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

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

De hier gepresenteerde allel frequenties vertegenwoordigen het percentage chromosomen in de betreffende populatie dat het betreffende allel draagt. Dit betekent dat het percentage patiënten dat een kopie van het allel op ten minste één van hun twee chromosomen draagt (d.w.z. de "dragerfrequentie") bijna twee keer zo hoog is als de allelfrequentie. Het percentage patiënten dat mogelijk risico loopt, is dus bijna twee keer zo hoog als de allelfrequentie.

HLA-A*3101-allel - *Europese afkomst en Japanse populaties*
Er zijn enkele gegevens die suggereren dat HLA-A*3101 bij mensen van Europese en Japanse afkomst kan worden geassocieerd met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane geneesmiddelbijwerkingen, waaronder SJS, TEN, geneesmiddeluitslag met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapulaire huiduitslag (zie rubriek 4.8).

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

De hier gepresenteerde allel frequenties vertegenwoordigen het percentage chromosomen in de betreffende populatie dat het betreffende allel draagt. Dit betekent dat het percentage patiënten dat een kopie van het allel op ten minste één van hun twee chromosomen draagt (d.w.z. de "dragerfrequentie") bijna twee keer zo hoog is als de allelfrequentie. Het percentage patiënten dat mogelijk risico loopt, is dus bijna twee keer zo hoog als de allelfrequentie.

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

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

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

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en nauwkeurig gecontroleerd te worden op huidreacties. In de eerste maanden van de behandeling is het risico op het optreden van SJS en TEN het hoogst.

Indien symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag, vaak gepaard gaande met blaren of mucosale laesies) aanwezig zijn, moet de behandeling met carbamazepine worden gestaakt. De beste resultaten bij het behandelen van SJS en TEN worden behaald door vroege diagnose en het direct staken van elk verdacht geneesmiddel. Het tijdig staken is geassocieerd met een betere prognose.

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

Andere dermatologische reacties
Milde huidreacties, bijv. geïsoleerde maculaire of macropapulaire exanthemata, kunnen ook voorkomen en zijn meestal van voorbijgaande aard en niet gevaarlijk, en verdwijnen gewoonlijk binnen een paar dagen of weken tijdens de voortgezette behandeling of na een verlaging van de dosis. Omdat het echter moeilijk kan zijn om de vroege tekenen van ernstigere huidreacties te onderscheiden van milde tot voorbijgaande reacties, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, waarbij moet worden overwogen het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken als de reactie bij voortgezet gebruik verergert.

Er is aangetoond dat het HLA-A*3101-allel in verband wordt gebracht met minder ernstige bijwerkingen van carbamazepine en het risico op deze reacties bij carbamazepine kan voorspellen, zoals het overgevoeligheidssyndroom voor anticonvulsiva of niet-ernstige huiduitslag (maculopapulaire eruptie). Het

is echter niet gebleken dat het HLA-B*1502-allel het risico op de bovengenoemde huidreacties kan voorspellen.

Carbamazepine mag uitsluitend worden gebruikt na een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen. Daarnaast moet bij de volgende aandoeningen speciale zorg worden betracht:

- hematologische stoornissen
- verstoord natriummetabolisme
- ernstige disfunctie van het hart, de lever en de nieren
- zwangerschap en borstvoeding
- myotone dystrofie, omdat geleidingsafwijkingen van het hart bij deze patiënten vaak voorkomen

Hematologische voorvallen
Het optreden van agranulocytose en aplastische anemie is in verband gebracht met carbamazepine; vanwege de zeer lage frequentie kan het risico echter moeilijk worden ingeschat. In de onbehandelde populatie is de kans op optreden 4,7 gevallen/miljoen/jaar voor agranulocytose en 2 gevallen/miljoen/jaar voor aplastische anemie.

Het bloedbeeld, het aantal bloedplaatjes en de serumbiochemie, inclusief ijzer en elektrolyten, moeten worden gecontroleerd voordat de behandeling met carbamazepine wordt gestart. Gedurende de gehele behandelingsperiode is klinische controle zeer belangrijk. Carbamazepine moet worden gestopt indien ernstige leukopenie of trombocytopenie optreedt.

Tijdens de behandeling met carbamazepine wordt vaak een tijdelijke of blijvende verlaging van het aantal leukocyten of trombocyten waargenomen, maar deze is doorgaans van voorbijgaande aard en wijst niet op het ontstaan van agranulocytose of aplastische anemie. Als het aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes tijdens de behandeling duidelijk laag of verlaagd is, moeten de patiënt en het volledige bloedbeeld nauwlettend worden gecontroleerd. De behandeling met carbamazepine moet worden gestopt als ernstige leukopenie (voornamelijk neutropenie) of trombocytopenie gepaard gaat met klinische verschijnselen, bijv. koorts of keelpijn of aanzienlijk beenmergfalen optreden.

Als reacties zoals koorts, een zere keel, huiduitslag, zweren in de mond, gemakkelijk optredende blauwe plekken, petechie of purpura haemorrhagica, misselijkheid, geel worden van de huid en leververgroting optreden, moet de patiënt de arts onmiddellijk waarschuwen.

Aanvallen
Carbamazepine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gemengde aanvallen, waaronder typische of atypische absences. Bij al deze aandoeningen kan carbamazepine gegeneraliseerde aanvallen verergeren. In geval van exacerbatie van de absences moet de behandeling met carbamazepine worden gestaakt.

Leverfunctie
De leverfunctie moet ook vóór de behandeling en periodiek daarna worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met leverziekten in de anamnese en bij oudere patiënten. Patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met de arts als zich symptomen van hepatitis voordoen, zoals vermoeidheid, verlies van eetlust, misselijkheid, geel worden van de huid of een vergrote lever. De behandeling met carbamazepine moet worden opgeschort in het geval van tekenen en symptomen van leverdisfunctie.

De uitslagen van sommige leverfunctietesten bij patiënten die carbamazepine krijgen, kunnen abnormaal zijn, met name gamma-glutamyltransferase. Dit is waarschijnlijk te wijten aan hepatische enzyminductie.

Enzyminductie kan ook een kleine verhoging van de alkalische fosfatase veroorzaken. Deze verhogingen van het metaboliseringsvermogen van de lever zijn geen indicatie voor het stoppen van carbamazepine.

Ernstige reacties van de lever op carbamazepine treden zeer zelden op. Tekenen en symptomen van leverdisfunctie of actieve leverziekte vragen om dringende beoordeling en de behandeling met carbamazepine moet worden opgeschort in afwachting van de uitkomst van deze beoordeling.

Nierfunctie
Het wordt aanbevolen om vóór het begin van de behandeling de uitgangswaarden te bepalen van de complete urine-analyse en van bloed ureum stikstof (BUN) en om deze bepalingen tijdens de behandeling periodiek voort te zetten.

Overgevoeligheidsreacties
Klasse I (directe) overgevoeligheidsreacties, waaronder huiduitslag, jeuk, urticaria, angio-oedeem en meldingen van anafylaxie, zijn gemeld bij gebruik van carbamazepine. Als een patiënt deze reacties ontwikkelt na behandeling met Carbemazepine, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Carbamazepine kan overgevoeligheidsreacties uitlokken, waaronder geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), een vertraagde overgevoeligheidsstoornis waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymphadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bileduct syndrome (destructie en verlies van intrahepatische galwegen) in verschillende combinaties voorkomen. Ook andere organen kunnen worden aangetast (bijvoorbeeld longen, nieren, pancreas, het myocard en het colon) (zie rubriek 4.8).

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

Patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben vertoond op carbamazepine, dienen te worden geïnformeerd dat er bij ongeveer 25 tot 30% van deze patiënten overgevoeligheidsreacties kunnen optreden met oxcarbazepine. Kruisovergevoeligheidsreacties kunnen optreden tussen carbamazepine en aromatische anti-epileptica (zoals fenytoïne, primidon en fenobarbital). De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt als ernstige overgevoeligheidsreacties optreden.

Hyponatriëmie
Hyponatriëmie kan optreden bij gebruik van carbamazepine. Bij patiënten met bestaande nieraandoeningen met een laag serumnatriumgehalte of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met middelen die het serumnatriumgehalte verlagen (bijv. diuretica en geneesmiddelen die de ADH-secretie beïnvloeden), dient het serumnatriumgehalte te worden gemeten vóór de behandeling. Daarna dient het serumnatriumgehalte te worden gemeten na twee weken en daarna elke maand gedurende drie maanden of op basis van klinische behoefte. Met name oudere patiënten zijn gevoelig voor deze risicofactoren en als de diagnose hyponatriëmie wordt gesteld, is beperken van de waterinname een belangrijke maatregel.

Hypothyroïdie
Doordat carbamazepine de serumconcentratie van schildklierhormonen kan verlagen aan de hand van enzyminductie, kunnen patiënten met hypothyroïdie een hogere dosis hormoonvervangende therapie (HVT) nodig hebben. Het controleren van de schildklierfunctie wordt aanbevolen om de HVT-dosis aan te passen.

Controleren van plasmaconcentraties
Hoewel het verband tussen de doses en de plasmaconcentraties van carbamazepine en tussen de plasmaconcentraties en de klinische werkzaamheid of verdraagbaarheid tamelijk vaag is, kan controle van de

plasmaconcentraties in de volgende situaties van nut zijn: bij zeer sterke stijging van de aanvalsfrequentie; bij zwangerschap; bij behandeling van kinderen of adolescenten; indien absorptiestoornis vermoed wordt; ter controle van therapietrouw van de patiënt; indien toxiciteit vermoed wordt bij het gebruik van meer dan één geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Sint-Janskruid (Hypericum perforatum)
Fytotherapeutische middelen die sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten, mogen niet worden gebruikt tijdens de behandeling met carbamazepine, aangezien dit kan leiden tot verlaagde plasmaspiegels en verminderde activiteit van carbamazepine (zie rubriek 4.5).

Dosisverlaging en ontwenning
Abrupte staking van de behandeling met carbamazepine kan aanvallen plots doen ontstaan. Daarom dient de behandeling met carbamazepine geleidelijk gestopt te worden gedurende een periode van 6 maanden. Wanneer de behandeling met carbamazepine abrupt gestaakt moet worden, moet de patiënt ingesteld worden op een ander anti-epilepticum en dient de patiënt indien nodig voor aanvallen beschermd te worden met een daartoe geschikt middel.

Endocrinologische effecten
Tijdens gelijktijdige behandeling met carbamazepine en hormonale anticonceptiva zijn bij vrouwen doorbraakbloedingen opgetreden. De betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva kan negatief worden beïnvloed door carbamazepine en vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten worden geadviseerd te overwegen andere vormen van anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met carbamazepine (zie rubriek 4.6).

Anticholinerge effecten
Carbamazepine kan een droge mond veroorzaken en daarom is een goede mondhygiëne van belang. Patiënten met glaucoom en urineretentie moeten worden geïnformeerd over de mogelijke gevaren die gepaard gaan met de lichte anticholinergische werking van carbamazepine. Deze patiënten moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de behandeling.

Hoge doses carbamazepine kunnen leiden tot activering van latente psychose en mogelijk tot agitatie of verwarring bij oudere patiënten.

Vallen
Behandeling met carbamazepine is geassocieerd met ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen) die kunnen leiden tot vallen en als gevolg daarvan tot breuken of ander letsel. Voor patiënten met ziekten of aandoeningen of die medicijnen gebruiken die deze effecten kunnen verergeren en die langdurig met carbamazepine worden behandeld, moet een volledige risicobeoordeling van vallen herhaaldelijk worden overwogen.

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 geschikte alternatieve behandelingsopties.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten volledig worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus indien carbamazepine wordt gebruikt tijdens de 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; 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, moeten worden geadviseerd over de noodzaak de arts te raadplegen zodra een zwangerschap is gepland, om de overstap naar alternatieve behandelingen te bespreken vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen onmiddellijk contact op te nemen met de arts als ze zwanger worden of denken te zijn en carbamazepine gebruiken.

Carbamazepine Aurobindo retard bevat natrium
Carbamazepine Aurobindo retard bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het middel in wezen “natriumvrij” is.

Carbamazepine Aurobindo retard bevat macrogolglycerolhydroxystearaat
Dit kan maagklachten en diarree veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carbamazepine heeft een wisselwerking met veel andere medicinale producten en voorzichtigheid is altijd geboden bij het combineren van carbamazepine met andere medicinale producten.

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

Humaan microsomale epoxide hydrolase is geïdentificeerd als het enzym verantwoordelijk voor de formering van het 10,11-transdiolderivaat van carbamazepine-10,11-epoxide. Gelijktijdig toedienen van remmers van humaan microsomale epoxide hydrolase kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine-10,11-epoxide.

Carbamazepine induceert veel enzymen en transporteiwitten die de werkzame stof metaboliseren, bijv. CYP3A, CYP2C8, 9 en 19, CYP2B6, UGT's (glucuronidatie) en het transporteiwit p-glycoproteïne (Pgp). Daarom kan gelijktijdige behandeling met carbamazepine leiden tot een verhoging van de eliminatie van een groot aantal werkzame stoffen waarvan het metabolisme door deze enzymen wordt gekatalyseerd. De plasmaconcentraties van dergelijke werkzame stoffen kunnen daardoor worden verlaagd met als gevolg een afgenomen of zelfs geen effect. Inductie van Pgp kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en verminderde distributie van medicijnen die door dit eiwit worden getransporteerd, bijv. digoxine, fexofenadine, dabigatran, etexilaat en sofosbuvir. Het inducerende effect van carbamazepine bereikt na

ongeveer 2 weken behandeling het maximum en kan nog minstens 2 weken na stopzetting van de behandeling aanhouden.

Monoamineoxidaseremmers
Het gebruik van carbamazepine in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd. MAO-remmers moeten minstens 2 weken vóór de start van de behandeling met carbamazepine worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Middelen die tot verlaagde plasmaconcentraties van carbamazepine kunnen leiden
Wanneer de behandeling met de hieronder genoemde stoffen wordt gestart of gestopt, kan aanpassing van de dosis carbamazepine nodig zijn. Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties carbamazepine te controleren tijdens de eerste weken na het starten/stoppen van een gelijktijdige behandeling.

Anti-epileptica: mesuximide, fensuximide en ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne (om fenytoïne-vergiftiging en subtherapeutische concentraties van carbamazepine te voorkomen, wordt het aanbevolen om de plasmaconcentratie van fenytoïne aan te passen tot 13 microgram/ml voordat de additionele behandeling met carbamazepine wordt gestart), primidon, oxcarbazepine, fosfenytoïne, en, hoewel de gegevens gedeeltelijk tegenstrijdig zijn, mogelijk ook clonazepam
Bronchodilatatoren en medicijnen tegen astma: theofylline, aminofylline
Antituberculose: rifampicine
Antineoplastische middelen: cisplatine of doxorubicine
Dermatologische geneesmiddelen: isotretinoïne

Vanwege mogelijke interacties tijdens combinatietherapie tegen epilepsie moeten de plasmaconcentraties regelmatig worden gecontroleerd en moet de dosering indien nodig dienovereenkomstig worden aangepast. Uitslagen van bloedonderzoek om de respectieve plasmaconcentraties te meten kunnen van patiënt tot patiënt variëren, en zijn bovendien meestal bidirectioneel.

Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van de serumconcentraties van carbamazepine. Dit komt door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, die nog ten minste twee weken nadat de behandeling met sint-janskruid is gestaakt kan voortduren. Bij patiënten die sint-janskruid gebruiken, moet de serumconcentratie van carbamazepine worden gecontroleerd en het gebruik van sint-janskruid worden gestaakt. De concentratie carbamazepine kan stijgen nadat het gebruik van sint-janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn de dosis carbamazepine aan te passen.

Middelen die tot verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine kunnen leiden
Aangezien verhoogde plasmaconcentraties carbamazepine kunnen leiden tot bijwerkingen (bijv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), dient de dosering van carbamazepine dienovereenkomstig te worden aangepast en/of dienen de plasmaconcentraties te worden gecontroleerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de plasmaconcentraties carbamazepine kunnen verhogen. Hieronder volgen voorbeelden van dergelijke stoffen:

Analgetica, anti-inflammatoire geneesmiddelen: dextropropoxyfeen, ibuprofen
Androgenen: danazol
Antibiotica: macroliden-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine, troleandomycine, josamycine, claritromycine), ciprofloxacine
Antidepressiva: desipramine, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon, paroxetine, trazodon, viloxazine
Anti-epileptica: stiripentol, vigabatrine
Antimycotica: azolen (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Alternatieve anticonvulsiva kunnen voorgesteld worden bij patiënten die behandeld worden met itraconazol of voriconazol.

Antihistaminica: loratadine, terfenadine
Antipsychotica: olanzapine
Antituberculose middelen: isoniazide
Antivirale middelen: proteaseremmers voor de behandeling van hiv (bijvoorbeeld ritonavir)
Koolzuuranhydraseremmers: acetazolamide
Cardiovasculaire middelen: diltiazem, verapamil
Gastro-intestinale middelen: mogelijk cimetidine, omeprazol
Spierrelaxantia: oxybutynine, dantroleen
Bloedplaatjesaggregatieremmers: ticlopidine
Andere interacties: grapefruitsap, nicotinamide (bij volwassenen, alleen in hoge dosering)

Middelen die de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen verhogen
Aangezien verhoogde plasmaconcentraties carbamazepine-10,11-epoxide kunnen leiden tot bijwerkingen (bijv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), dient de dosering van carbamazepine dienovereenkomstig te worden aangepast en/of dienen de plasmaconcentraties te worden gecontroleerd bij gelijktijdig gebruik met de volgende stoffen: quetiapine, progabide, loxapine, valnoctamide, valpromide, valproaat, primidon, brivaracetam

Effect van carbamazepine op de plasmaconcentraties van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen
Carbamazepine kan de werking van bepaalde geneesmiddelen verminderen of zelfs opheffen vanwege het inducerende effect op metaboliserende enzymen en het transporteiwit Pgp. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met de volgende middelen kan dosisaanpassing vereisen om een adequate klinische respons te garanderen, vooral bij het starten of stoppen van de behandeling met carbamazepine.

Analgetica, anti-inflammatoire geneesmiddelen: methadon, buprenorfine, paracetamol (langdurig gebruik van carbamazepine in combinatie met paracetamol kan leiden tot hepatotoxiciteit), fenazon, tramadol
Antibiotica: doxycycline, rifabutine
Anticoagulantia: orale anticoagulantia (bijv. warfarine, fenprocoumon, dicoumarol, acenocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban). Als gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, wordt aanbevolen nauwkeurig te controleren op tekenen en symptomen van trombose.
Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserine, sertraline, trazodon, tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine)
Anti-emetica: ondansetron, aprepitant
Anti-epileptica: clobazam, clonazepam, ethosuximide, felbamaat, lamotrigine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, tiagabine, topiramaat, valproaat, zonisamide
Antimycotica: itraconazol, voriconazol. Alternatieve anticonvulsiva kunnen voorgesteld worden bij patiënten die behandeld worden met itraconazol of voriconazol.
Anthelmintica: albendazol, praziquantel
Oncolytica: imatinib, cyclofosfamide, lapatinib, temsirolimus
Antipsychotica: clozapine, haloperidol, bromperidol, olanzapine, quetiapine, risperidon, aripiprazol, paliperidon, ziprasidon
Antivirale middelen: proteaseremmers voor de behandeling van hiv (bijv. indinavir, ritonavir, saquinavir)
Anxiolytica: alprazolam, midazolam, clobazam
Bronchodilatatoren of medicijnen tegen astma: theofylline
Anticonceptiva: hormonale anticonceptiva (alternatieve anticonceptie moet worden overwogen)
Cardiovasculaire middelen: calciumkanaalblokkers (dihydropyridinegroep, bijvoorbeeld felodipine), digoxine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cerivastatine, ivabradine
Corticosteroïden: bijvoorbeeld prednison, dexamethason
Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen: tadalafil
Immunosuppressiva: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus

Geneesmiddelen voor de schildklier: levothyroxine
Andere geneesmiddelinteracties: producten die oestrogeen of progesteron bevatten

Hormonale anticonceptiva
Bij gebruik van producten die oestrogeen en/of progestageen bevatten, waaronder orale anticonceptiva en hormoonvervangende therapie (zie rubriek 4.4), moeten betrouwbare alternatieve anticonceptiemethoden worden toegepast. Bij patiënten die de pil gebruiken, kunnen doorbraakbloedingen of spotting plotseling optreden als gevolg van verminderde activiteit van het anticonceptiemiddel. Als gevolg hiervan kan carbamazepine ertoe leiden dat het therapeutische effect van geneesmiddelen die oestrogeen en/of progestageen bevatten uitblijft.

Andere combinaties die specifieke aandacht behoeven
Gelijktijdige toediening van carbamazepine en paracetamol (hoge dosis) kan in verband worden gebracht met een toegenomen kans op hepatotoxiciteit.

De combinatie van lithium en carbamazepine kan verhoogde neurotoxiciteit veroorzaken, ondanks dat de plasmaconcentraties van lithium binnen het therapeutische bereik liggen. Het gecombineerde gebruik van carbamazepine met metoclopramide of "major tranquillizers", bijv. haloperidol, thioridazine, kan ook leiden tot een toename van neurologische bijwerkingen.

De hepatische toxiciteit van isoniazide kan door carbamazepine toenemen.

De combinatie van carbamazepine en sommige diuretica (lis- en thiazidediuretica), bijv. hydrochloorthiazide en furosemide, kan hyponatriëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

De werkzaamheid van niet-depolariserende spierverslappers (bijv. pancuronium) kan door carbamazepine worden verminderd. Een snel herstel van een neuromusculaire blokkade is daarom mogelijk. Er moet gepast toezicht worden gehouden op patiënten en de dosis van het relaxatiemiddel moet indien nodig worden verhoogd.

Aangezien carbamazepine de eliminatie van schildklierhormonen lijkt te versnellen, kunnen patiënten met hypothyroïdie meer hormoon nodig hebben (zie rubriek 4.4.)

Er is melding gemaakt van het feit dat isotretinoïne de biologische beschikbaarheid en/of klaring van carbamazepine en carbamazepine-10,11-epoxide beïnvloedt; de plasmaspiegels van carbamazepine moeten worden gemonitord.

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

Carbamazepine kan net als andere psychoactieve middelen de alcoholtolerantie verlagen. De patiënt wordt daarom aangeraden geen alcohol te drinken.

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

Interferentie met serologische onderzoeken

Vanwege de interferentie met de HPLC-analyse kan carbamazepine leiden tot vals-positieve resultaten voor de perfenazineconcentraties. Carbamazepine en de bijbehorende 10,11-epoxidemetaboliet kunnen leiden tot vals-positieve concentraties van tricyclische antidepressiva bij de fluorescentiepolarisatie-immunoassay.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico in verband met anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen

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

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

Voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap heeft 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 geboorteafwijkingen bij de kinderen van behandelde epileptische vrouwen. Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap.

Om bloedingsstoornissen bij de kinderen te voorkomen, is ook aanbevolen om tijdens de laatste weken van de zwangerschap vitamine K1 aan de moeder toe te dienen en ook vitamine K1 aan het pasgeboren kind toe te dienen.

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

Er zijn enkele gevallen geweest van aanvallen en/of ademhalingsdepressie bij pasgeborenen die zijn geassocieerd met gelijktijdig gebruik van carbamazepine en andere anti-epileptica door de moeder. Er zijn ook enkele gevallen gemeld van braken, diarree en/of minder drinken bij pasgeborenen in verband met carbamazepinegebruik door de moeder. Deze reacties kunnen wijzen op een neonataal ontwenningssyndroom.

Uit dieronderzoeken is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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 geschikte alternatieve 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.

<u>Borstvoeding</u>
Carbamazepine wordt opgenomen in de moedermelk (ongeveer 25-60% van de plasmaconcentraties). De voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen het risico van de negatieve gevolgen voor de zuigeling. Moeders die met carbamazepine behandeld worden, mogen hun zuigelingen borstvoeding geven, mits gecontroleerd wordt of er bij de zuigeling eventueel bijwerkingen optreden (zoals overmatige slaperigheid, allergische huidreactie). Cholestatische hepatitis is gerapporteerd bij enkele zuigelingen die tijdens de prenatale periode en/of tijdens de borstvoeding aan carbamazepine zijn blootgesteld. Zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die worden behandeld met carbamazepine, moeten daarom zorgvuldig worden geobserveerd op nadelige hepatobiliaire effecten.

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

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

Het reactievermogen van de patiënt kan nadelig beïnvloed worden door aanvallen en bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, accommodatiestoornissen en wazig zien, vooral in het begin van de behandeling of ten gevolge van doseringswijzigingen. De patiënten moeten daarom extra voorzichtigheid in acht nemen bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Met name in het begin van de behandeling met carbamazepine, of als de aanvankelijke dosis te hoog is, of bij oudere patiënten, kunnen bepaalde bijwerkingen zeer vaak of vaak voorkomen, bijvoorbeeld bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel (duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, slaperigheid, vermoeidheid, diplopie), gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid, braken), en allergische huidreacties.

De dosisgerelateerde bijwerkingen gaan meestal spontaan of na een tijdelijke dosisvermindering binnen een paar dagen over. Het optreden van bijwerkingen op het gebied van het centrale zenuwstelsel kan een teken zijn van relatieve overdosering of van sterke schommeling van de plasmaconcentratie. In dergelijke situaties wordt aangeraden de plasmaspiegels te monitoren en eventueel de dagelijkse dosering in kleinere doses onder te verdelen.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeemorgaanklasse met de geschatte frequentie zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (≤ 1/10.000) en niet bekend (kan niet worden geschat met de beschikbare gegevens):

MedDRA Systeemorgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Reactivatie van de infectie met humaan herpesvirus 6
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie
	Vaak	Eosinofilie, trombocytopenie
	Zelden	Lymfadenopathie, leukocytose
	Zeer zelden	Agranulocytose, aplastische anemie, zuivere rode cel aplasie, megaloblastenanemie, reticulocytose, hemolytische anemie, pancytopenie
	Niet bekend	Beenmergfalen
Volgens de literatuur is de meest voorkomende stoornis benigne leukopenie, waarvan 10% voorbijgaande aard is en 2% persistent.		
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Vertraagde overgevoeligheidsstoornis waarbij meerdere organen zijn betrokken, met koorts, huiduitslag, vasculitis, gezwollen lymfeklieren, pseudolymfoom, pijnlijke gewrichten (artralgie), leukopenie, eosinofilie, vergroting van de lever en milt of gewijzigde leverfunctietesten en vanishing bile duct-syndroom die in verschillende combinaties voorkomen. Andere organen, zoals de longen, de nieren, de alvleesklier, de dikke darm en het myocard, kunnen ook worden getroffen
	Zeer zelden	Anafylactische reacties, angio-oedeem, hypogammaglobulinemie

	Niet bekend	Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Endocriene aandoeningen	Vaak	Oedeem, vochtretentie, gewichtstoename, hyponatriëmie en afgenomen bloed-osmolaliteit ten gevolge van een antidiuretisch hormoon (ADH)-achtig effect, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot watervergiftiging, die gepaard gaat met lethargie, braken, hoofdpijn, verwardheid, neurologische stoornissen.
	Zeer zelden	Galactorroe, gynaecomastie.
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Zelden	Folaatdeficiëntie, verminderde eetlust
	Zeer zelden	Acute porfyrie (acute intermitterende porfyrie en porphyria variegata), niet-acute porfyrie (porphyria cutanea tarda).
	Niet bekend	Hyperammoniëmie.
Psychische stoornissen	Zelden	Hallucinaties (visuele of akoestische), depressie, agressie, agitatie, rusteloosheid, verwardheid
	Zeer zelden	Activering van psychose
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid, ataxie, sedatie
	Vaak	Hoofdpijn, diplopie
	Soms	Onwillekeurige bewegingen (asterixis, tremor, dystonie of tics), nystagmus.
	Zelden	Dyskinetische stoornissen zoals orofaciale dyskinesie, choreoathetose, oogbewegings-stoornissen, spraakstoornissen (bijv. dysartrie of onduidelijke spraak), paresthesie, parese, perifere neuropathie
	Zeer zelden	Smaakstoornissen, maligne neurolepticasyndroom, aseptische meningitis met myoclonus en perifere eosinofilie
	Niet bekend	Geheugenstoornis
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatiestoornissen (bijvoorbeeld wazig zien)
	Zelden	Lenstroebelingen
	Zeer zelden	Conjunctivitis
Oor- en evenwichtsorgaan-aandoeningen	Zelden	Tinnitus
	Zeer zelden	Verandering van de perceptie van toonhoogte, hypacusis en hyperacusis
Hartaandoeningen	Zelden	Geleidingsstoornissen van het hart.
	Zeer zelden	Aritmie, atrioventriculair blok met syncope, bradycardie, congestieve hartinsufficiëntie, verergering van coronaire hartziekte.
Bloedvataandoeningen	Zelden	Hypertensie of hypotensie, vasodilatatie
	Zeer zelden	Circulatoire collaps, tromboflebitis, embolie (b.v pulmonaire embolie)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Pulmonale overgevoeligheidsreacties met koorts, dyspnoe, pneumonitis of pneumonie
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, braken
	Vaak	Droge mond
	Soms	Diarree, obstipatie
	Zelden	Buikpijn
	Zeer zelden	Stomatitis, gingivitis, glossitis, pancreatitis
	Niet bekend	Colitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht, hepatitis (cholestatisch, hepatocellulair, granulomateus, gemengd type), vanishing bile duct-syndroom, leverfalen.
	Zeer zelden	Granulomateuze leverziekte.
Huid- en onderhuidaandoeningen*	Zeer vaak	Urticaria, huiduitslag
	Soms	Dermatitis exfoliativa.
	Zelden	Systemisch lupus erythematodes, pruritus.
	Zeer zelden	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's): Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), veranderingen van de huidpigmentatie, acne, hirsutisme, fotosensibiliteitsreactie, erythema exudativum, multiforme en nodosum, purpura hyperhidrose, alopecia.
	Niet bekend	Acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), lichenoïde keratose, onychomadesis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**	Zelden	Spierzwakte
	Zeer zelden	Artralgie, spierpijn, spierspasme, stoornissen van de botstofwisseling (afname van plasmacalcium en 25-hydroxycholecalciferol), leidend tot osteomalacie/osteoporose)
	Niet bekend	Fractuur
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierfunctiestoornissen, bijvoorbeeld proteïnurie, hematurie, oligurie en verhoogde bloedureum-waarden/azotemie
	Zeer zelden	Nierfalen, tubulo-interstitiële nefritis, andere nieraandoeningen (bijvoorbeeld frequente urinelozing, dysurie, pollakisurie, urineretentie).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
	Zeer zelden	Seksuele disfunctie, zoals impotentie, abnormale spermatogenese (met afgenomen spermatelling en/of -motiliteit)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Niet bekend	Afgenomen botdichtheid

Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogd gamma-GT (door hepatische enzyminductie), meestal niet klinisch relevant
	Vaak	Verhoogd alkalische fosfatasegehalte in bloed, afgenomen bloed-osmolaliteit ten gevolge van een antidiuretisch hormoon (ADH)-achtig effect
	Soms	Verhoogde gehaltes aan transaminasen
	Zeer zelden	Verhoogde waarden van cholesterol, met inbegrip van HDL-cholesterol en van triglyceriden, toegenomen intraoculaire druk, abnormale uitslag schildklieronderzoek: verlaagd L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, tri-joodthyronine) en verhoogd schildklierstimulerend hormoon in het bloed, meestal zonder klinische verschijnselen, verhoogd bloedprolactine, stijging van serumcortisol
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend**	Vallen (behandeling met carbamazepine is geassocieerd met ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie) (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

* 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. Bij Japanse en Europese patiënten is gerapporteerd dat deze reacties verband houden met het gebruik van carbamazepine en aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel. Van een andere marker, HLA-B*1502, is aangetoond dat deze sterk geassocieerd is met SJS en TEN bij mensen van Han-Chinese, Thaise en een enkele andere Aziatische afkomst (zie rubriek 4.2 en 4.4).

**Aanvullende geneesmiddelbijwerkingen uit spontane meldingen (frequentie niet bekend)
Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken bij patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met carbamazepine. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme is niet bekend.

Carbamazepine kan de metabole omzetting van 25-OH-cholecalciferol versnellen, wat leidt tot een verlaagd calciumgehalte, wat in zeldzame gevallen osteomalacie, artralgie, myalgie en spierkrampen veroorzaakt.

Het melden van bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

De tekenen en symptomen die zich voordoen bij overdosering hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel, het cardiovasculaire stelsel en de luchtwegen, en op de bijwerkingen die worden vermeld in rubriek 4.8.

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

Ademhalingsstelsel: Ademdepressie, longoedeem.

Hart- en vaatstelsel: Tachycardie, hypotensie en soms hypertensie, geleidingsstoornissen met verwijding van het QRS-complex, syncope in samenhang met hartstilstand.

Maag-darmstelsel: Braken, vertraagde lediging van de maag, verminderde darmmotiliteit.

Skelet-spierstelsel: Er zijn enkele gevallen van rhabdomyolyse gemeld in verband met carbamazepine-toxiciteit.

Nierfunctie: Urineretentie, oligurie of anurie, vloeistofretentie, watervergiftiging vanwege ADH-achtig effect van carbamazepine.

Laboratoriumonderzoeken: Hyponatriëmie, mogelijk metabole acidose, mogelijk hyperglykemie, verhoogde creatinefosfokinase in spieren.

Behandeling
Er is geen specifiek tegengif.

De behandeling wordt in het begin bepaald door de klinische conditie van de patiënt; opname in het ziekenhuis kan nodig zijn. Bepaling van de plasmaconcentratie om een bevestiging te krijgen dat er sprake is van carbamazepinevergiftiging en om de mate van de overdosering vast te stellen.

Maagspoelen, darmlavage en toediening van geactiveerde kool. Een vertraging in de maagspoeling kan leiden tot vertraagde absorptie, wat kan leiden tot terugval tijdens het herstel van de vergiftiging. Ondersteunende medische zorg op een intensive-careafdeling met hartbewaking en zorgvuldige correctie van de elektrolytenbalans.

Speciale aanbevelingen:
Geactiveerde kool-hemoperfusie is aanbevolen. Hemodialyse is de effectieve behandelmethode bij behandeling van een overdosering met carbamazepine.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Therapeutische klasse: Anti-epileptisch, neurotroop en psychotroop middel; (ATC-code: N03AF01).
Dibenzazepinederivaat.

Als anti-epilepticum omvat het werkingsspectrum: partiële aanvallen (eenvoudig en complex) met en zonder secundaire generalisatie; gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, en combinaties van dit soort aanvallen.

In klinische studies is gebleken dat carbamazepine, toegediend als monotherapie aan patiënten met epilepsie – met name kinderen en adolescenten – een psychotrope werking heeft, waaronder een positief effect op symptomen van angst en depressie, evenals een afname van prikkelbaarheid en agressie. Wat betreft cognitieve en psychomotorische prestaties werden in sommige studies onduidelijke of negatieve effecten gerapporteerd, afhankelijk van de toegediende dosering. In andere studies werd een gunstig effect op de aandacht en cognitieve prestaties/het geheugen waargenomen.

Als neurotroop middel is carbamazepine klinisch effectief bij een aantal neurologische aandoeningen, bijvoorbeeld ter voorkoming van paroxysmale pijnaanvallen bij idiopathische en secundaire trigeminusneuralgie; daarnaast wordt het gebruikt voor de verlichting van neurogene pijn bij diverse aandoeningen, waaronder tabes dorsalis, posttraumatische paresthesie en postherpetische neuralgie; bij het alcoholontwenningssyndroom verhoogt het de verlaagde convulsiedrempel en verbetert het de ontwenningsverschijnselen (bijv. hyperactiviteit, tremor, loopstoornissen). Bij diabetes insipidus centralis vermindert carbamazepine het urinevolume en verlicht het het dorstgevoel.

Als psychotroop middel heeft carbamazepine klinische werkzaamheid aangetoond bij stemmingsstoornissen, namelijk als behandeling voor acute manie en als onderhoudsbehandeling van (manisch-depressieve) bipolaire stoornissen, zowel als monotherapie als in combinatie met neuroleptica, antidepressiva of lithium, bij excitatie-gerelateerde schizoaffectieve stoornis en excitatie-gerelateerde manie in combinatie met andere neuroleptica, en bij episodes met snelle stemmingswisselingen.

Het werkingsmechanisme van carbamazepine, de werkzame stof in carbamazepinetabletten met verlengde afgifte, is slechts gedeeltelijk verklaard. Carbamazepine stabiliseert overmatig geprikkelde zenuwmembranen, remt zich herhalende neuronale ontladingen en vermindert de synaptische voortplanting van prikkelende impulsen. Het is denkbaar dat het voorkomen van herhaaldelijke activering van natriumafhankelijke actiepotentialen in gedepolariseerde neuronen via gebruiks- en spanningsafhankelijke blokkade van natriumkanalen het belangrijkste werkingsmechanisme kan zijn.

Terwijl de vermindering van de afgifte van glutamaat en de stabilisatie van neuronale membranen verantwoordelijk kunnen zijn voor de anti-epileptische effecten, zou het onderdrukkende effect op de dopamine- en noradrenaline-omzet verantwoordelijk kunnen zijn voor de antimanische eigenschappen van carbamazepine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Carbamazepine wordt bijna volledig maar langzaam geabsorbeerd en de absorptiesnelheid kan variëren tussen de verschillende formuleringen en tussen patiënten. De piekconcentraties van de werkzame stof in plasma worden binnen 24 uur na inname van één dosis carbamazepine-tabletten met verlengde afgifte bereikt. De piekplasmaconcentraties zijn ongeveer 25% lager wanneer tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt vergeleken met de conventionele tabletten. De carbamazepine-tabletten met verlengde afgifte bieden een statistisch significant verlaagde fluctuatie-index, maar geen significant verlaagde Cmin bij steady-state. De fluctuatie van de plasmaconcentraties bij een tweemaal daagse dosering is laag. De biobeschikbaarheid van carbamazepine-tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 15% lager dan die van de andere orale doseringsvormen. Na een eenmalige orale dosis van 400 mg carbamazepine (tabletten) bedraagt de gemiddelde piekconcentratie van onveranderde carbamazepine in het plasma ongeveer 4,5 µg/ml.

Er is aangetoond dat de biobeschikbaarheid van carbamazepine in verschillende orale vormen tussen 85 en 100% ligt.

Verschillende preparaten van carbamazepine kunnen qua biobeschikbaarheid variëren; om een verminderd effect of risico op doorbraakaanvallen of overmatige bijwerkingen te voorkomen, kan het verstandig zijn om de vorm niet te wijzigen.
Opname van voedsel heeft geen significante invloed op de snelheid en mate van absorptie, ongeacht de toedieningsvorm van carbamazepine.
Steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine worden bereikt binnen circa 1-2 weken, individueel afhankelijk van auto-inductie door carbamazepine en hetero-inductie door andere enzym-inducerende geneesmiddelen, alsmede van de voorbehandeling, dosering en behandelingsduur.

De steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine die binnen het therapeutisch bereik worden geacht te liggen, variëren aanzienlijk van persoon tot persoon: voor de meerderheid van de patiënten is een bereik tussen 4 en 12 microgram/ml gemeld, overeenkomend met 17 tot 50 micromol/l. De concentraties van carbamazepine-10,11-epoxide (een farmacologisch werkzame metaboliet): circa 30% van de carbamazepineconcentraties.

Distributie
Carbamazepine wordt voor 70 tot 80% aan plasma-eiwitten gebonden. De concentratie ongewijzigde stof in speeksel komt overeen met de niet-eiwitgebonden fractie in het plasma, d.w.z. 20 tot 30% van de totale plasmaconcentratie. De concentraties in de moedermelk komen overeen met 25 tot 60% van de totale plasmaconcentraties. Carbamazepine passeert de placenta. Uitgaande van volledige absorptie van carbamazepine bedraagt het schijnbaar verdelingsvolume: 0,8 tot 1,9 l/kg.

Biotransformatie
Carbamazepine wordt in de lever gemetaboliseerd, waarbij de epoxide-stofwisselingsweg voor biotransformatie de belangrijkste is en de belangrijkste gevormde metabolieten het 10,11-transdiolderivaat en zijn glucuronide zijn. Het cytochroom P450 3A4 is geïdentificeerd als de belangrijkste isovorm bij de vorming van het farmacologisch actieve carbamazepine-10,11-epoxide uit carbamazepine. Humaan microsomale epoxide hydrolase is geïdentificeerd als het enzym verantwoordelijk voor de formering van het 10,11-transdiolderivaat van carbamazepine-10,11-epoxide. 9-Hydroxymethyl-10-carbamoylacridan is een minder belangrijke metaboliet die verband houdt met deze stofwisselingsweg. Na een enkelvoudige orale dosis carbamazepine wordt circa 30% in de vorm van eindproducten van de epoxide-stofwisselingsweg in de urine teruggevonden. Andere belangrijke stofwisselingswegen voor carbamazepine leiden tot verscheidene monogehydroxyleerde verbindingen, alsmede tot het N-glucuronide van carbamazepine geproduceerd door UGT2B7.

Eliminatie
De halfwaardetijd voor de eliminatie van onveranderd geneesmiddel uit het plasma bedraagt na één dosis gemiddeld circa 36 uur. Bij continu gebruik bedraagt de halfwaardetijd (ten gevolge van auto-inductie van het mono-oxygenase-enzymsysteem in de lever) 16 tot 24 uur, al naar gelang van de duur van de behandeling. Bij patiënten die tevens behandeld worden met andere enzym-inducerende geneesmiddelen, zoals fenytoïne en fenobarbital, worden halfwaardetijden van gemiddeld 9 tot 10 uur gevonden.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de 10,11-epoxidemetaboliet in het plasma is circa 6 uur na toediening van een enkelvoudige dosis van het epoxide zelf.

Na een eenmalige orale dosis van 400 mg carbamazepine wordt 72% in de urine uitgescheiden en 28% in de feces. In de urine wordt circa 2% teruggevonden als onveranderd geneesmiddel en circa 1% als de farmacologisch actieve 10,11-epoxidemetaboliet.

Speciale populaties

Pediatrische populatie
Als gevolg van een grotere eliminatie van carbamazepine kunnen kinderen hogere doses carbamazepine (in mg/kg) nodig hebben dan volwassenen.

Leverfunctiestoornis/nierfunctiestoornis
Er zijn geen gegevens betreffende de farmacokinetiek van carbamazepine bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Bij gevorderde leverziekte kan het metabolisme van carbamazepine worden verstoord.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren was onvoldoende om een teratogeen effect van carbamazepine bij mensen uit te sluiten.

Carcinogeniteit
Bij ratten, die gedurende 2 jaar met carbamazepine werden behandeld, bleek de incidentie van het optreden van hepatocellulaire tumoren bij vrouwtjes en benigne testiculaire tumoren bij mannetjes verhoogd te zijn. Er is echter geen bewijs dat deze observatie van belang is voor het therapeutisch gebruik van carbamazepine bij de mens.

Genotoxiciteit
Carbamazepine bleek niet genotoxisch te zijn in diverse standaard mutageniteitsonderzoeken met bacteriën en mutageniteitsonderzoeken bij zoogdieren.

Reproductietoxiciteit
In onderzoeken met muizen, ratten en konijnen leidde de orale toediening van carbamazepine tijdens de organogenese tot een verhoogde embryo-foetale sterfte en een vertraging van de groei van de foetus bij dagelijkse doseringen die geassocieerd waren met maternale toxiciteit (boven 200 mg/kg/dag).
Carbamazepine bleek in een aantal onderzoeken teratogeen te zijn, vooral bij muizen, maar vertoonde geen of geringe teratogeniteit bij doses die relevant zijn voor de mens. In een reproductieonderzoek met ratten vertoonden zogende nakomelingen een verminderde gewichtstoename wanneer een dosis van 192 mg/kg/dag aan de moeder werd gegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose (graad 101 en 102)
Colloïdaal watervrij silica

Croscarmellosenatrium
Talk
Magnesiumstearaat
Ethylcellulose
Cetylalcohol
Natriumlaurylsulfaat
Ethylacrylaat-methylmethacrylaatcopolymeer
Nonoxynol 100

Tabletcoating:
Hypromellose 2910 (E464)
Macrogolglycerolhydroxystearaat
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: bewaren beneden 30 °C
HDPE flesverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Carbamazepine Aurobindo retard tabletten van 200 mg en 400 mg met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in doorzichtige blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC en aluminiumfolie.

Carbamazepine Aurobindo retard tabletten van 400 mg met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in een witte, ondoorzichtige, ronde HDPE-verpakking die is afgesloten met een witte, ondoorzichtige, geribbelde sluiting van polypropyleen met een inductieafdichting.

Verpakkingsgroottes:
Blisterverpakkingen:
200 mg en 400 mg: 30, 50,100, 200 en 500 (ziekenhuisverpakking) tabletten met verlengde afgifte

HDPE-flesverpakkingen:
400 mg: 500 tabletten met verlengde afgifte

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Carbamazepine Aurobindo retard 200 mg, tabletten met verlengde afgifte: RVG 131654
Carbamazepine Aurobindo retard 400 mg, tabletten met verlengde afgifte: RVG 131680

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 en 5.2: 6 maart 2026