

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbamazepine Sandoz retard tablet 400, tabletten met gereguleerde afgifte 400 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 400 mg carbamazepine

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 0,440 mg macrogolglycerolhydroxystearaat en 0,407 mmol (9,36 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Bruinig-oranje, ovale, enigszins biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant de inscriptie "ENE/ENE" en aan de andere kant de inscriptie "CG/CG" en aan beide kanten een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie:

- Complexe of eenvoudige partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.
- Gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (grand mal).

Carbamazepine Sandoz retard tablet 400 kan als zowel monotherapie als combinatietherapie gebruikt worden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij oudere patiënten dient voorzichtig te worden gedoseerd vanwege een mogelijke gewijzigde farmacokinetiek en het toegenomen risico op het optreden van interacties met andere middelen (zie rubriek 4.5).

Voordat besloten wordt de behandeling te beginnen dienen patiënten van Han-Chinese en Thaise afkomst, indien mogelijk, gecontroleerd te worden op HLA-B\*1502, aangezien dit allel de kans op ernstig, met carbamazepine in verband gebracht Stevens-Johnsonsyndroom goed kan voorspellen (zie voor informatie over genetische testen en huidreacties rubriek 4.4).

De behandeling moet met een lage aanvangsdosis worden begonnen en vervolgens langzaam tot een

optimaal werkzame onderhoudsdosis worden verhoogd.

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

Het volgende doseringsschema geeft alleen maar richtlijnen, dat moet worden aangepast aan de reactie van de patiënt. In het algemeen dient men ernaar te streven, met een zo laag mogelijke dosis een optimaal effect te bereiken.

De behandelingsduur is afhankelijk van de ernst en het verloop van de aandoening.

Wordt er overgegaan van een bestaande medicatie op Carbamazepine Sandoz retard, dan dient de dosis van het andere anti-epilepticum geleidelijk te worden verminderd.

#### *Volwassenen en adolescenten ouder dan 15 jaar*

Men start met tweemaal daags 100-200 mg; daarna wordt de dosering langzaam verhoogd totdat – meestal bij tweemaal daags 400 mg – een optimale respons is bereikt. De maximale aanbevolen dosering is 1200 mg per dag.

#### *Dosering voor kinderen van 5-15 jaar*

De behandeling kan worden begonnen met tweemaal daags 100 mg, met tussenpozen van een week verhoogd met 100 mg totdat – meestal bij tweemaal daags 200 mg – een optimale respons is bereikt. De maximale aanbevolen dosering bij kinderen van 5 tot 6 jaar is 35 mg/kg per dag. De maximale aanbevolen dosering bij kinderen van 6 t/m 15 jaar is 1000 mg per dag.

#### *Kinderen tot en met 4 jaar*

Voor kinderen tot en met 4 5 jaar is Carbamazepine Sandoz retard niet geschikt, omdat deze tabletten (of de halve tabletten) niet gekauwd mogen worden. Bovendien is 200 mg de laagst mogelijke dosis voor Carbamazepine Sandoz retard 400. Deze dosering is te hoog voor kinderen jonger dan 4 jaar. Voor hen staan andere carbamazepine formuleringen ter beschikking.

#### Wijze van toediening

Carbamazepine Sandoz retard moet hetzij in zijn geheel, dan wel –indien halve tabletten voorgeschreven zijn– als halve tabletten zonder te kauwen tijdens of na de maaltijd met vloeistof worden ingenomen. Door de gereguleerde afgifte van het carbamazepine is bij Carbamazepine Sandoz retard in de regel een tweemaal daagse dosering mogelijk.

#### Overschakeling van gewone Carbamazepine tabletten op Carbamazepine Sandoz retard

De klinische ervaring heeft geleerd, dat bij sommige patiënten de dosering in de vorm van Carbamazepine Sandoz retard - uitgedrukt in het aantal milligrammen - eventueel hoger moet zijn dan die met conventionele Carbamazepine tabletten.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor in chemisch opzicht verwante geneesmiddelen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva)
- Patiënten met atrioventriculair blok
- Patiënten met een voorgeschiedenis van beenmergdepressie

- Patiënten met een voorgeschiedenis van hepatische porfyrie (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie, variegate porphyria, porphyria cutanea tarda)
- Op grond van een chemische verwantschap met tricyclische antidepressiva wordt gelijktijdig gebruik van carbamazepine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5)
- Het gebruik van carbamazepine wordt niet aanbevolen in combinatie met monoamineoxidase (MOA)-remmers (zie rubriek 4.5)

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbamazepine mag alleen onder medisch toezicht worden toegediend. Carbamazepine mag alleen worden voorgeschreven na een kritische beoordeling van de voor- en nadelen en onder zorgvuldige controle bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiale, hepatische of renale schade, nadelige hematologische reacties op andere geneesmiddelen, of onderbroken behandelingen met carbamazepine.

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

##### Hematologische effecten

Een voorbijgaande of persisterende milde leukopenie en/of trombocytopenie komen af en toe tot frequent voor. Deze effecten zijn echter in de grote meerderheid van de gevallen van voorbijgaande aard of klinisch niet relevant. Daarnaast kan een zeer zelden voorkomende ernstige persisterende leukopenie optreden die kan uitmonden in een agranulocytose.

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

Indien gedurende de behandeling zeer lage of in sterke mate verlaagde aantallen leukocyten of trombocyten waargenomen worden, moeten de patiënt en het complete bloedbeeld zorgvuldig bewaakt worden. De behandeling met carbamazepine moet worden beëindigd, indien enig bewijs van een significante beenmergdepressie optreedt.

Het verdient aanbeveling om de patiënten te leren letten op potentiële hematologische complicaties, alsmede op symptomen van dermatologische of hepatische reacties. Als reacties zoals koorts, een zere keel, uitslag, zweren in de mond, gemakkelijk optredende kwetsuren (blauwe plekken), petechiae, of purpura haemorrhagica optreden, moet de patiënt de arts onmiddellijk waarschuwen.

##### Huidreacties

Tijdens de behandeling met carbamazepine zijn ernstige en soms fatale huidreacties gemeld, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN) en het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS). Deze reacties komen naar schatting voor bij 1-6 per 10.000 nieuwe gebruikers in landen met hoofdzakelijk een Kaukasische bevolking, maar het risico in sommige Aziatische landen is naar schatting ongeveer 10 keer zo groot.

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

Deze reacties kunnen een ziekenhuisopname noodzakelijk maken en levensbedreigend zijn. Patiënten die ingesteld worden op carbamazepine dienen door de voorschrijvend arts vooraf geïnformeerd te worden over deze mogelijke bijwerkingen en nauwkeurig gecontroleerd te worden.

De meeste gevallen van SJS en TEN bij carbamazepine treden op in de eerste maanden na aanvang van de behandeling. Indien symptomen (bijvoorbeeld verergerende huiduitslag, vaak gepaard gaande met blaren of huidlesies) optreden, moet de behandeling met carbamazepine direct worden gestaakt en een alternatieve behandeling worden overwogen.

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

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

#### HLA-B\*1502 in individuen van Han Chinese, Thaise of andere Aziatische afkomst

HLA-B\*1502 in individuen van Han Chinese of Thaise afkomst blijkt sterk geassocieerd te zijn met het risico van het ontwikkelen van ernstige huidreacties, bekend als Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), wanneer behandeld met carbamazepine. De prevalentie van HLA-B\* 1502-dragers onder Han-Chinezen is ongeveer 2-12% en onder Thai ongeveer 8%. Voordat behandeling met carbamazepine wordt gestart, dienen deze mensen waar mogelijk te worden gescreend op dit allel (zie rubriek 4.2). Wanneer de testuitslag bij deze patiënten positief is, dient carbamazepine niet gebruikt te worden tenzij er geen alternatieve therapie voorhanden is. Patiënten waarbij de uitslag voor HLA-B\*1502 negatief is, lopen een klein risico op SJS, hoewel de reacties nog steeds zeer zelden voor kunnen komen.

Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat er bij andere Aziatische bevolkingsgroepen mogelijk ook een verhoogd risico op ernstige carbamazepine gerelateerde TEN/SJS bestaat. Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld meer dan 15% op de Filipijnen en in Maleisië en recent zijn er allel frequenties van respectievelijk 2% en 6% vermeld in Korea en India), kan worden overwogen om patiënten uit risicopopulaties genetisch te testen op aanwezigheid van HLA-B\* 1502.

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

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

#### HLA-A\*3101 in individuen van Europese of Japanse afkomst

Er zijn enkele gegevens die erop duiden dat HLA-A\*3101 in Europese en Japanse populaties mogelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane bijwerkingen,

waaronder SJS, TEN, geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapulaire huiduitslag (zie rubriek 4.8).

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

Bij aanwezigheid van het HLA-A\*3101-allel loopt het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties (meestal minder ernstig) op van 5% in de algemene bevolking tot 26,0% bij individuen van Europese afkomst, terwijl bij afwezigheid van dit allel het risico afneemt van 5% tot 3,8%.

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

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

Als van een patiënt van Europese of Japanse afkomst bekend is dat bij/zij 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.

#### Overgevoeligheid

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

Carbamazepine kan (systemische) overgevoeligheidsreacties uitlokken, inclusief vertraagde overgevoeligheidsreacties in meerdere organen (bekend als overgevoeligheidsyndroom of DRESS), waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bileduct syndrome (destructie en verlies van intrahepatische galwegen) in verschillende combinaties kunnen 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 blijkt verband te houden met de incidentie van het overgevoeligheidsyndroom, inclusief maculopapulaire huiduitslag.

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

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

In het algemeen moet het gebruik van carbamazepine onmiddellijk worden gestaakt als er tekenen en symptomen optreden van overgevoeligheidsreacties.

#### Toevallen

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.

#### Leverfunctie

Voorafgaande aan de behandeling met carbamazepine de leverfunctie te worden getest, en op gezette tijden daarna. Bij een verergerde leverfunctiestoornis of een actieve leverziekte moet de behandeling met carbamazepine onmiddellijk worden gestaakt.

#### Nierfunctie

Voorafgaande aan de behandeling en op gezette tijden daarna wordt een complete urineanalyse en BUN-test aanbevolen.

#### Hyponatriëmie

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

#### Hypothyreoïdie

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

#### Anticholinerge effecten

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

#### Psychische stoornissen

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

#### Zelfmoordgedachten en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Carbamazepine niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

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

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

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

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

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

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

#### Endocrinologische effecten

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

#### Controle 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 een 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 jongeren; bij vermoede absorptiestoornissen; bij vermoede toxiciteit als meer dan één geneesmiddel wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Staken van de behandeling

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 gestaakt moet worden, moet de patiënt ingesteld worden op een ander anti-epilepticum. In de overgangsfase dient de patiënt voor aanvallen beschermt te worden met een daartoe geschikt middel, totdat met het nieuwe geneesmiddel therapeutische bloedspiegels zijn bereikt.

#### Vallen

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

#### Orale coagulantia

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

#### Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet gebruikt worden tijdens de behandeling met carbamazepine, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van carbamazepine (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstoffen

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

Carbamazepine Sandoz retard tabletten bevatten macrogolglycerolhydroxystearaat, dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) is het belangrijkste enzym dat de vorming van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide katalyseert. Gelijktijdige toediening 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 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 (zie rubriek 5.2). Het kan de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende medicatie, welke hoofdzakelijk door het CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, beïnvloeden. Hierdoor kan de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende medicatie worden verlaagd of de plasmaconcentraties van hun (actieve) metabolieten worden verhoogd.

#### Stoffen die de carbamazepineconcentraties in het plasma kunnen verhogen



Remming van de afbraak van carbamazepine kan tot verhoogde carbamazepine concentraties in het plasma en daardoor tot bijwerkingen, zoals sufheid, hoofdpijn, ataxie, diplopie en nystagmus aanleiding geven. In geval van combinatie met de hieronder beschreven middelen moeten de plasmaconcentraties van carbamazepine zorgvuldig gecontroleerd worden en de dosering van carbamazepine eventueel worden verlaagd. Het effect van de interactie op de plasmaconcentraties van carbamazepine en het mechanisme van interactie wordt gegeven na elk middel, indien bekend.

*Analgetica, anti-inflammatoire geneesmiddelen:* dextropropoxyfeen, ibuprofen.

*Androgenen:* danazol.

*Antibiotica:* macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erythromycine, claritromycine), ciprofloxacine.

*Antidepressiva:* mogelijk desipramine, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon, paroxetine, trazodon, viloxazine (carbamazepine ongeveer 50% verhoogd).

*Anti-epileptica:* 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.

*Antituberculosemiddelen:* isoniazide.

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

*Koolzuuranhydraseremmers:* acetazolamide.

*Calciumantagonisten:* diltiazem, verapamil.

*Gastro-intestinale middelen:* mogelijk cimetidine, omeprazol.

*Spijerrelaxantia:* oxybutynine, dantroleen.

*Andere interacties:* grapefruitsap, nicotinamide (in hoge dosering).

#### Stoffen die de plasmaspiegels van de actieve metabooliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen verhogen

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

De verhoogde plasmaconcentraties van deze metabooliet kunnen leiden tot bijwerkingen, zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie en diplopie. In geval van combinatie met de hieronder beschreven middelen dient de dosering van carbamazepine overeenkomstig aangepast te worden en/of de plasmaconcentratie gecontroleerd te worden. Het effect van de interactie op de plasmaconcentraties van carbamazepine-10,11-epoxide wordt gegeven na elk middel, indien bekend.

*Anti-epileptica:* progabide (1,3-maal verhoging), valproïnezuur, valnoctamide (5-maal verhoging), valpromide, primidon en brivaracetam.

*Antipsychotica:* loxapine, quetiapine.

#### Stoffen die de carbamazepineconcentraties in het plasma kunnen verlagen

De dosering van carbamazepine moet mogelijk worden aangepast als carbamazepine tegelijk met onderstaande middelen wordt gebruikt.

*Anti-epileptica:* mesuximide, fensuximide, ethosuximide, oxcarbazepine, fenytoïne en, hoewel de gegevens elkaar gedeeltelijk tegenspreken, mogelijk ook clonazepam. *Antineoplastica:* cisplatine of doxorubicine.

*Antituberculosemiddelen:* rifampicine.

*Bronchodilatoren of middelen tegen astma:* theofylline.

*Andere interacties:* kruidengeneesmiddelen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Gelijktijdig gebruik van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van de serumconcentraties van carbamazepine als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint-Janskruid.

Fytotherapeutica die Sint-Janskruid bevatten moeten dus niet in combinatie met carbamazepine gebruikt worden. Het inductieve effect kan nog ten minste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint-Janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al Sint-Janskruid gebruikt, moet de concentratie van het anti-epilepticum bepaald worden en het gebruik van Sint-Janskruid worden gestaakt. De concentratie van het anti-epilepticum kan stijgen nadat het gebruik van Sint-Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn dat de dosering van het anti-epilepticum aangepast moet worden.

#### Effect van carbamazepine op de plasmaspiegels van tegelijk toegediende middelen

Carbamazepine kan de plasmaspiegel verlagen, de activiteit van bepaalde geneesmiddelen verminderen of zelfs tenietdoen. De dosering van de volgende geneesmiddelen moet mogelijk worden aangepast (het effect van de interactie op de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende middelen en het mechanisme van interactie wordt gegeven na elk middel, indien bekend):

*Analgetica:* buprenorfine (geen data; inductie van CYP3A4), methadon, paracetamol, fenazon, tramadol. Langdurig gebruik van carbamazepine in combinatie met paracetamol (acetaminofén) kan leiden tot hepatotoxiciteit.

*Anthelmintica:* praziquantel, albendazol.

*Antibiotica:* rifabutine, verkorting van de halfwaardetijd van doxycycline.

*Anticonceptiva:* vermindering van de werking van orale anticonceptiva. Zo nodig moet het gebruik van niet-hormonale contraceptieve methoden worden aangeraden.

*Antidepressiva:* tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine), bupropion, citalopram, mianserine (ongeveer 50% verlaagd; inductie van CYP3A4), nefazodon (ongeveer 14-maal verlaagd; inductie van CYP3A4), sertraline (ongeveer 3-maal verlaagd; inductie van CYP3A4), trazodon. Het gebruik van carbamazepine wordt niet aangeraden in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers); er wordt aangeraden minstens 2 weken, of eerder, indien de klinische situatie dat toelaat, vóór de toepassing van carbamazepine de behandeling met een MAO-remmer te staken (zie rubriek 4.3 en 4.4).

*Anti-emetica:* aprepitant.

*Anti-epileptica:* verandering van de serumspiegels van gelijktijdig gebruikte andere anti-epileptica, zoals clobazam, clonazepam, ethosuximide, felbamaat, fenobarbital, fenytoïne, lamotrigine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, primidon, tiagabine, topiramaat, valproaat, zonisamide. Regelmatige bepaling van de bloedspiegels van deze stoffen is daarom aan te bevelen.

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

*Antipsychotica:* bromperidol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

*Antivirale middelen:* protease remmers bij HIV behandeling (bijvoorbeeld indinavir, ritonavir, saquinavir).

*Anxiolytica*: alprazolam, midazolam.

*Calciumantagonisten (van de dihydropyridine groep)*: bijvoorbeeld digoxine, felodipine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cerivastatine, ivabradine.

*Corticosteroiden*: bijvoorbeeld prednison, dexamethason.

*Geneesmiddelen ter behandeling van erectiele disfunctie*: tadalafil.

*Immunosuppressiva*: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

*Middelen bij astma/COPD*: vermindering van de werking van theofylline.

*Antineoplastica*: imatinib, cyclofosfamide (concentratie van actieve metabooliet wordt verhoogd), lapatinib, temsirolimus.

*Schildkliermiddelen*: levothyroxine.

*Andere interacties*: oestrogeen en/of progesteron bevattende geneesmiddelen.

#### Combinaties die specifieke aandacht vereisen

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

Gelijktijdig gebruik van carbamazepine en lithium of metoclopramide aan de ene hand, en carbamazepine en neuroleptica (haloperidol, thioridazine) aan de andere, kan leiden tot toegenomen neurologische bijwerkingen (in de laatste combinatie zelfs bij 'therapeutische plasmaspiegels').

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

Carbamazepine kan de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia (bijvoorbeeld pancuronium) antagoneeren. Mogelijk moet de dosering van deze middelen worden verhoogd, en de patiënt moet zorgvuldig gecontroleerd worden op een sneller herstel van de neuromusculaire blokkering dan verwacht.

Er is gemeld dat isotretinoïne de biologische beschikbaarheid en/of de klaring van carbamazepine en carbamazepine-10,11-epoxide verandert; de plasmaconcentraties van carbamazepine moeten worden gecontroleerd.

Carbamazepine kan, net als andere psychoactieve middelen, de tolerantie voor alcohol verminderen. Daarom wordt de patiënt aangeraden geen alcohol te gebruiken gedurende de behandeling met carbamazepine.

#### Orale anticoagulantia

Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met coumarines (warfarine, fenprocoumon, dicoumarol en acenocoumarol) kan leiden tot verkorting van de halfwaardetijd van de coumarines.

Doseringsaanpassing kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van direct werkende orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban), met een verhoogd risico op trombose tot gevolg (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

*Risico in verband met anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen*

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

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

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

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

Carbamazepine 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, hypospadië, 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.

#### Borstvoeding

Carbamazepine en zijn epoxide-metaboliëten gaan in lage concentraties over in de moedermelk. De voordelen van borstvoeding dienen afgewogen te worden tegen de kleine kans op bijwerkingen bij de zuigeling. Moeders die carbamazepine gebruiken mogen hun zuigelingen borstvoeding geven, mits de zuigeling wordt gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen (bijvoorbeeld overmatige slaperigheid, moeite met drinken, braken). Cholestatische hepatitis is gerapporteerd bij enkele zuigelingen die prenataal en/of via de borstvoeding aan carbamazepine zijn blootgesteld. Kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die worden behandeld met carbamazepine moeten zorgvuldig worden geobserveerd op nadelige hepatobiliaire effecten.

#### Vruchtbaarheid

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

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptiva

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.

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

Het reactievermogen van de patiënt kan verminderd worden door aanvallen en bijwerkingen 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**

In het begin van de behandeling heeft ongeveer éénderde van de patiënten last van bijwerkingen. Met name bij oudere patiënten of bij hogere plasmaspiegels (8-10 mg/ml) kunnen in het begin van de behandeling bijwerkingen op het gebied van het centrale zenuwstelsel (duizeligheid met nystagmus, wazig zien, diplopie, vermoeidheid, hoofdpijn, ataxie, trage en onduidelijke spraak, dystonie, chorea, myoclonieën, tremor, psychose), gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid en braken) en allergische aandoeningen frequenter voorkomen.

De bijwerkingen die in het begin van de therapie kunnen optreden kunnen door dosisvermindering of spontaan gedurende de behandeling verdwijnen (7 à 14 dagen).

Het optreden van bijwerkingen op het gebied van het centrale zenuwstelsel kan een teken zijn van relatieve overdosering of van sterke schommeling van de plasmaconcentratie. In dergelijke situaties wordt aangeraden de plasmaspiegels te monitoren en eventueel de dagelijkse dosering aan te passen.

Frequentie van bijwerkingen: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

*Zelden:* aseptische meningitis

*Niet bekend:* re-activatie van de infectie met humaan herpesvirus 6\*

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Zeer vaak:* een persisterende of fluctuerende leukopenie. Zie voor persistente of progressieve leukopenie rubriek 4.4

*Vaak:* eosinofilie, trombocytopenie

*Zelden:* leukocytose, lymfadenopathie

*Zeer zelden:* agranulocytose, aplastische anemie, pure red cell aplasie, anemie, megaloblasten anemie, reticulocytose, hemolytische anemie, pseudo-lymfoom

*Niet bekend:* pancytopenie, anemie, beenmergdepressie

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Zeer zelden:* hypogammaglobulinemie, angio-oedeem

*Niet bekend:* geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)

#### Endocriene aandoeningen

*Zeer zelden:* galactorroe, gynaecomastie, hirsutisme, abnormale schildklierfunctietests: verminderde waarden van L-thyroxine FT4, T4, T3) en verhoogde TSH-waarden, meestal zonder klinische symptomen

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* vloeistofretentie, hyponatriëmie en afgenomen bloedosmolaliteit ten gevolge van een antidiuretisch hormoon (ADH)-achtig effect, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot waterintoxicatie, verbonden met lethargie, braken, hoofdpijn, verwardheid of neurologische stoornissen

*Zelden:* verminderde eetlust, folaatdeficiëntie

*Niet bekend:* hyperammonieëmie

#### Psychische stoornissen

*Zelden:* hallucinaties (visueel of auditief), depressie, rusteloosheid, agressief gedrag, agitatie, verwardheid  
*Zeer zelden:* activering van een psychose

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* duizeligheid, ataxie, slaperigheid  
*Vaak:* hoofdpijn  
*Soms:* abnormale onwillekeurige bewegingen (bijvoorbeeld tremor, asterixis, dystonie, tics), nystagmus  
*Zelden:* dyskinesie, spraakstoornissen (bijvoorbeeld dysartrie, onduidelijke spraak), choreoathetose, perifere neuropathie, paresthesie, symptomen van parese, neuromaligne syndroom  
*Niet bekend:* sedatie, geheugenstoornis

#### Oogaandoeningen

*Vaak:* diplopie, accommodatiestoornissen (bijvoorbeeld wazig zien)  
*Zelden:* oogbewegingsstoornissen  
*Zeer zelden:* lenstroebeling, conjunctivitis, verhoogde intra-oculaire druk

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Zeer zelden:* gehoorstoornissen, bijvoorbeeld tinnitus, hyperacusis, hypoacusis, verandering in toonhoogteperceptie

#### Hartaandoeningen

*Zelden:* cardiale prikkelgeleidingsstoornissen  
*Zeer zelden:* bradycardie, aritmie, atrioventriculair blok met syncope, congestief hartfalen, verergering van coronaire hartziekte

#### Bloedvataandoeningen

*Zelden:* hypertensie of hypotensie  
*Zeer zelden:* circulatoire collaps, tromboflebitis, embolie (bijvoorbeeld pulmonaire embolie)

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zeer zelden:* pulmonale overgevoeligheid die wordt gekenmerkt door bijvoorbeeld koorts, dyspneu, pneumonitis of pneumonie

#### Maagdarmstelselaandoeningen

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

*Zeer vaak:* misselijkheid, braken  
*Vaak:* droge mond  
*Soms:* diarree, obstipatie  
*Zelden:* buikpijn  
*Zeer zelden:* maagklachten, glossitis, stomatitis, pancreatitis, smaakstoornissen  
*Niet bekend:* colitis

#### Lever- en galaandoeningen

*Zelden:* geelzucht, cholestatische, hepatocellulaire of gemengde vormen van hepatitis, cholestasis (vanishing bile duct syndroom)  
*Zeer zelden:* granulomateuze hepatitis, leverfalen  
*Niet bekend:* ductopenie

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Zeer vaak:* allergische huidreacties, mogelijk ernstige urticaria  
*Soms:* exfoliatieve dermatitis  
*Zelden:* lupus erythematosus-achtig syndroom, pruritus  
*Zeer zelden:* Stevens-Johnsonsyndroom\*\*, toxische epidermale necrolyse (TEN of Lyell syndroom)\*\*, fotosensitiviteitsreactie, erythema multiforme en nodosum, veranderingen van de huidpigmentatie, purpura, acne, hyperhidrose, haaruitval  
*Niet bekend:* acute generaliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP), lichenoïde dermatitis onychomadesis

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

*Zelden:* spierzwakte  
*Zeer zelden:* artralgie, spierpijn, spierspasme  
Verstoringsen in het botmetabolisme (verlaagd calciumgehalte en 25-OH-cholecalciferol in het plasma), wat kan leiden tot osteomalacie/osteoporose

#### Nier- en urinewegaandoeningen

*Zeer zelden:* tubulo interstitiële nefritis, nierfalen, nierfunctiestoornis (bijvoorbeeld albuminurie, hematurie, oligurie en verhoogd bloedureum/azotemie), verandering in de frequentie van de urinelozing, urineretentie

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

*Zeer zelden:* seksuele disfunctie/erectiele disfunctie, abnormale spermatogenese (met verminderd aantal zaadcellen en/of motiliteit)

#### Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

*Zeer zelden:* acute intermitterende porfyrie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

#### Onderzoeken

*Zeer vaak:* verhoogd gamma-GT (door hepatische enzyminductie)  
*Vaak:* gewichtstoename, verhoogd alkalische fosfatasegehalte in bloed  
*Soms:* verhoogde gehalten aan transaminasen



*Zeer zelden:* verhoogde waarden van cholesterol, met inbegrip van HDL-cholesterol, en van triglyceriden

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend: vallen (zie rubriek 4.4)

\* In de context met DRESS.

\*\* In sommige Aziatische landen ook gemeld als 'zelden'. Zie ook rubriek 4.4.

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

Er komen steeds meer aanwijzingen betreffende het verband tussen genetische markers en het optreden van cutane bijwerkingen zoals SJS, TEN, DRESS, AGEP en maculopapulaire huiduitslag. Bij Japanse en Europese patiënten is gerapporteerd dat deze huidreacties verband houden met het gebruik van carbamazepine en aanwezigheid van het HLA-A\*3101 allel. Van een andere marker, HLA-B\*1502, is aangetoond dat deze sterk geassocieerd is met SJS en TEN bij mensen van Han-Chinese, Thaise en een enkele andere Aziatische afkomst (voor nadere informatie, zie rubriek 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

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

#### *Psychische stoornissen*

Desoriëntatie, agitatie, hallucinaties.

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Depressie van het CZS; slaperigheid, verminderd bewustzijn, coma, onduidelijke spraak, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, aanvankelijk hyperreflexie, later hyporeflexie, convulsies, myoclonus.

#### *Oogaandoeningen*

Wazig zien, mydriasis.

#### *Hartaandoeningen*

Tachycardie, prikkelgeleidingsstoornissen met een verbreding van het QRS-complex, syncope die gepaard gaat met hartstilstand.

#### *Bloedvataandoeningen*

Hypotensie, soms hypertensie.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Ademhalingsdepressie, pulmonaal oedeem.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Braken, vertraagde maaglediging, verminderde darmmotiliteit.

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Urineretentie, oligurie of anurie, vochtretentie.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Hypothermie.

#### *Skeletspierstelselaandoeningen*

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

#### *Onderzoeken*

Verhoogd creatinefosfokinase in de spieren.

#### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum.

De behandeling dient aanvankelijk plaats te vinden op grond van de klinische conditie van de patiënt; opname in het ziekenhuis kan nodig zijn. Bepaling van de plasmaconcentratie is wenselijk om carbamazepinevergiftiging te bevestigen en kan behulpzaam zijn om de omvang van de overdosis vast te stellen.

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

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

#### *Speciale aanbevelingen*

Hemoperfusie met geactiveerd kool kan worden overwogen. Hemodialyse is de effectieve behandelingsmethode bij carbamazepine overdosering. High-flux hemodialyse kan worden overwogen. Er dient rekening gehouden te worden met recidivering en verergering van de symptomatologie op de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> dag na overdosering als gevolg van een vertraagde absorptie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03A F01

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

Carbamazepine Sandoz retard kan zowel als monotherapie als in combinatietherapie worden toegepast.

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

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

Het werkingsmechanisme van carbamazepine, het werkzame bestanddeel van Carbamazepine Sandoz retard, is slechts gedeeltelijk opgehelderd. De werking van carbamazepine is waarschijnlijk gebaseerd op een blokkering van voltage-afhankelijke natriumkanalen. Aangenomen mag worden dat twee belangrijke eigenschappen van deze verbinding, te weten de remming van hoogfrequente herhaaldelijk optredende neurale ontladingen en vermindering van de synaptische impulsoverdracht, een direct gevolg hiervan zijn. Ook de remmende werking van carbamazepine op de catecholamine-omzetting en op de vrijgifte van glutamaat zouden een gevolg van dit effect kunnen zijn. De onderdrukkende werking van carbamazepine op de catecholamine-turnover en de vrijgifte van glutamaat, zouden ook het gevolg kunnen zijn van dit primaire effect. Remming van de glutamaat-afgifte draagt bij aan de verzwakking van de excitatoire transmissie. De remmende werking op de omzetting van dopamine en noradrenaline is mogelijk verantwoordelijk voor de antimaniale eigenschappen van carbamazepine.

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

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

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Wanneer Carbamazepine Sandoz retard tabletten herhaaldelijk worden toegediend, veroorzaken ze ongeveer 25% lagere piekconcentraties van de werkzame stof in het plasma dan de conventionele tabletten; de piekconcentraties worden binnen 24 uur bereikt. Door deze afvlakking van de piekconcentraties ontstaat een stabiel dagprofiel van de concentraties van carbamazepine in het plasma. De  $C_{\min}$  is niet significant lager dan bij andere orale toedieningsvormen.

De biologische beschikbaarheid van Carbamazepine Sandoz retard tabletten is ongeveer 15% lager dan die van de andere orale doseringsvormen (100%).

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

Binnen 1-2 weken worden steady-state-plasmaconcentraties van carbamazepine bereikt, individueel afhankelijk van auto-inductie door carbamazepine en hetero-inductie door andere enzyminducerende geneesmiddelen, evenals op de status voorafgaande aan de behandeling, de dosering en de behandelduur.

#### Distributie

Carbamazepine wordt voor 70-80% gebonden aan serumproteïnen. De concentratie van onveranderde stof in de cerebrospinale vloeistof en het speeksel geeft de niet aan proteïne gebonden fractie in het plasma weer (20-30%). De concentraties in moedermelk bleken equivalent te zijn aan 25-60% van de corresponderende plasmaconcentraties.

Carbamazepine gaat over in de placenta. Uitgaande van een volledige absorptie van carbamazepine ligt het schijnbare distributievolume tussen de 0,8 en 1,5 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. Het cytochroom P450 3A4 is geïdentificeerd als het belangrijkste iso-enzym bij de vorming van het carbamazepine-10,11 epoxide uit carbamazepine. Humaan microsomale epoxide hydrolase is geïdentificeerd als het enzym verantwoordelijk voor de formering van het 10,11-transdiol derivaat van carbamazepine-10,11 epoxide.

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

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd carbamazepine is gemiddeld ongeveer 36 uur na een enkelvoudige orale dosis, terwijl deze na herhaalde toediening gemiddeld slechts 16-24 uur bedraagt (auto-inductie van het hepatische mono-oxidasesysteem), afhankelijk van de duur van de toediening. Bij patiënten die tegelijk worden behandeld met andere middelen die de leverenzymen induceren (bijvoorbeeld fenytoïne, fenobarbiton), zijn halfwaardetijden van gemiddeld 9-10 uur gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de 10,11-epoxidemetaboliet in het plasma bedraagt ongeveer 6 uur na een enkelvoudige orale dosis van het epoxide zelf.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 400 mg carbamazepine wordt 72% van de dosis in de urine uitgescheiden en 28% in de feces. In de urine wordt ongeveer 2% van de dosis aangetroffen als onveranderd geneesmiddel, en 1% als de farmacologisch werkzame 10,11-epoximetaboliet.

9-hydroxymethyl-10-carbamoyl acridan is een minder belangrijke metaboliet in deze afbraakroute. Na een enkelvoudige orale dosis carbamazepine wordt ongeveer 30% in de urine aangetroffen als eindproduct van de afbraakroute van epoxide-diol.

Andere belangrijke biotransformatieroutes voor carbamazepine leiden tot diverse monogehydroxyeerde stoffen, evenals tot het N-glucuronide van carbamazepine geproduceerd door UGT2B7.

#### Speciale patiëntenpopulaties

De steady-state-plasmaconcentraties van carbamazepine die als 'therapeutisch bereik' worden beschouwd, kunnen aanzienlijk verschillen: bij de meeste patiënten is een bereik van 4-12 µg/ml gemeld, overeenkomend met 17-50 µmol/l. Concentraties van carbamazepine 10,11-epoxide (een farmacologisch actieve metabooliet) bedragen circa 30% van de carbamazepinewaarden.

#### *Pediatrische patiënten*

Vanwege een versterkte carbamazepine-eliminatie kunnen bij kinderen hogere doseringen van carbamazepine (in mg/kg) nodig zijn.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Er zijn geen aanwijzingen van een veranderde farmacokinetiek van carbamazepine bij oudere patiënten in vergelijking met jonge volwassenen.

#### *Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### 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. De relevantie van deze resultaten voor het gebruik van carbamazepine bij de mens is tot op heden onbekend.

#### Genotoxiciteit

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

#### Reproductietoxiciteit

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose

Croscarmellose-natrium  
Polyacrylaatdispersie 30%  
Ethylcellulose, waterige dispersie  
Talk  
Colloïdaal watervrij silicium  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Talk  
Macrogolglycerol-hydroxystearaat  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in kleurloos, transparant of wit opaak ALU/PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen in een doos.

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60, 100, en 200 tabletten met gereguleerde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 24402

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2000

Datum van laatste verlenging: 13 maart 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024