1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tegretol 200 mg, tabletten
Tegretol CR 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Tegretol CR 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Tegretol 2%, siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tegretol 200 mg, tabletten: Elke tablet bevat 200 mg carbamazepine.
Tegretol CR 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: Elke tablet bevat 200 mg carbamazepine.
Tegretol CR 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: Elke tablet bevat 400 mg carbamazepine.
Tegretol 2%, siroop: 5 ml (= 1 maatlepel) siroop bevat 100 mg carbamazepine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Tegretol CR 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: macrogolglycerolhydroxystearaat 0,22 mg
Tegretol CR 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: macrogolglycerolhydroxystearaat 0,44 mg
Tegretol 2%, siroop: propyleenglycol 25 mg per ml, methylparahydroxybenzoaat 1,2 mg per ml, propylparahydroxybenzoaat 0,3 mg per ml en sorbitol 175 mg per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Tabletten met gereguleerde afgifte (CR = Controlled Release)
Siroop

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- ***Epilepsie***
  - Partiële aanvallen met complexe of elementaire semiologie (met of zonder bewustzijnsverlies), met of zonder algehele secundaire generalisatie.
  - Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen.
  - Gemengde vormen van deze aanvallen.

  Tegretol leent zich zowel tot monotherapie als tot combinatietherapie.
  Tegretol is meestal niet actief bij absences (petit mal), noch bij myoclonische aanvallen (cf. Bijzondere voorzorgen).
- ***Trigeminusneuralgie,*** essentieel of als gevolg van multipele sclerose (of typisch of atypisch).
- ***Idiopathische glossopharyngeus neuralgie.***
- ***Preventie van manisch-depressieve psychose*** in geval van intolerantie voor of onvoldoende respons op lithium.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>

Voor wordt beslist om een behandeling te starten, moeten patiënten van Han-Chinese en Thaise herkomst waar mogelijk worden gescreend op HLA-B*1502 omdat dat allel een sterke voorspeller is van het risico op een ernstig met carbamazepine samenhangend stevens-johnsonsyndroom (zie

informatie over genetisch onderzoek en huidreacties in rubriek 4.4).

Epilepsie
Voor zover mogelijk, zal Tegretol voorgeschreven worden bij monotherapie.
Bij de behandeling van epilepsie moet de dosering van carbamazepine worden aangepast volgens de behoeften van de individuele patiënt om een toereikende controle van de epilepsieaanvallen te verkrijgen: dat vereist gewoonlijk totale plasmaconcentraties van carbamazepine van ongeveer 4 tot 12 microgram/ml (17 tot 50 micromol/liter).
De behandeling moet aanvangen met een lage dagelijkse dosis, die daarna langzaam verhoogd zal worden tot een optimaal effect bereikt wordt.
De bepaling van de plasmaspiegels kan nuttig blijken om de optimale posologie te bepalen (zie rubriek 4.4).
Aangezien men Tegretol toevoegt aan een bestaande anti-epileptische medicatie, is het aan te bevelen dit progressief te doen en de posologie te behouden of aan te passen aan de noden van de anti-epileptica (zie rubriek 4.5).

Volwassenen
Beginnen met 100 - 200 mg 1 of 2 maal per dag; daarna langzaam de posologie opdrijven (met 200 mg om de twee dagen) tot het bereiken van de optimale respons, die meestal 400 mg 2 - 3 maal per dag bedraagt.
Sommige patiënten kunnen dagdosissen van 1.600 mg en zelfs van 2.000 mg vereisen.
Bij gebruik van Tegretol CR (Controlled Release) wordt de dagdosis over 2 innamen verdeeld. Dit betekent, voor een dagdosis van:

200 mg :	2 maal per dag 1/2 tablet van 200 mg
400 mg :	2 maal per dag 1 tablet van 200 mg
600 mg :	2 maal per dag 1 1/2 tablet van 200 mg
800 mg :	2 maal per dag 1 tablet van 400 mg
1.200 mg :	2 maal per dag 1 1/2 tablet van 400 mg
1.600 mg :	2 maal per dag 2 tabletten van 400 mg

Pediatrische patiënten, kinderen en adolescenten
De startdosis bedraagt bij kinderen tot 4 jaar, 20 tot 60 mg per dag, om de twee dagen te verhogen met 20 tot 60 mg; bij kinderen boven de 4 jaar, starten met 100 mg per dag, wekelijks te verhogen met 100 mg.
De onderhoudsdosis is 10 - 20 mg per kg lichaamsgewicht en per dag, verdeeld over 2 à 3 innamen, nl.

tot 1 jaar:	100 - 200 mg per dag (= 1 tot 2 maatlepels siroop)
van 1 - 5 jaar:	200 - 400 mg per dag (= 2 x 1 tot 2 maatlepels siroop)
van 6 - 10 jaar:	400 - 600 mg per dag (= 2 tot 3 x 2 maatlepels siroop)
van 11 - 15 jaar:	600 - 1.000 mg per dag (= 3 x 2 tot 3 maatlepels siroop)
> 15 jaar:	800 - 1.200 mg per dag (zelfde als de dosis voor volwassenen)

Maximale aanbevolen dosering:
tot de leeftijd van 6 jaar: 35 mg/kg/dag
van 6 tot 15 jaar: 1.000 mg/dag
> 15 jaar: 1.200 mg/dag

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

Trigeminusneuralgie en essentiële glossopharyngeus neuralgie
Volwassenen
De startdosis bedraagt 200 - 400 mg per dag, in twee innamen (Tegretol tabletten of Tegretol siroop). Geleidelijke dosisverhoging tot de pijn geheel verdwenen is, (meestal bij 3 tot 4 maal 200 mg per dag). Vervolgens geleidelijke dosisverlaging, tot het bereiken van een zo laag mogelijke onderhoudsdosis.
De maximale aanbevolen dosering is 1.200 mg/dag. Als er pijnstilling werd verkregen, moet worden

geprobeerd om de behandeling geleidelijk af te bouwen tot er een nieuwe aanval optreedt.

Ouderen (65 jaar en ouder)
Bij bejaarde patiënten moet de posologie van Tegretol met voorzichtigheid bepaald worden, tengevolge van geneesmiddeleninteracties en een mogelijke verandering van de farmacokinetiek van anti-epileptische geneesmiddelen.
Bij oudere en gevoelige patiënten is een startdosis van 2 maal 100 mg per dag aanbevolen.
De maximale aanbevolen dosering is 1.200 mg/dag. Als er pijnstilling werd verkregen, moet worden geprobeerd om de behandeling geleidelijk af te bouwen tot er een nieuwe aanval optreedt.

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

Mania en profylactische behandeling bij manisch-depressieve (bipolaire) aandoeningen
Volwassenen
De dagdosis kan schommelen tussen 400 en 1.600 mg; de gebruikelijke dagdosis bedraagt 400 - 600 mg, verdeeld over 2 - 3 innamen. Bij gebruik van Tegretol CR (Controlled Release) wordt de dagdosis tot 2 innamen beperkt.
Bij behandeling van acute mania moet de dagdosis snel opgedreven worden, terwijl voor de profylaxe bij bipolaire aandoeningen kleine dosisverhogingen worden aangeraden, ten einde een optimale tolerantie te bekomen.

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

Wijze van toediening
Tegretol tabletten en Tegretol CR (Controlled Release) mogen ingenomen worden tijdens, na of tussen de maaltijden, met een weinig drank.
Tegretol CR tabletten moeten ingeslikt worden zonder kauwen, doch mogen wel vooraf in twee helften worden verdeeld.
Gezien de trage en gecontroleerde vrijgave van het actief bestanddeel vanuit de Tegretol CR tabletten, zijn deze bestemd voor een toediening volgens een schema met een inname tweemaal daags.
Klinische ervaring toont aan dat bij omschakeling van de Tegretol conventionele tabletten naar Tegretol CR de dagdosis soms verhoogd moet worden.
Het gebruik van Tegretol CR (Controlled Release) dient te worden beperkt tot de behandeling van epilepsie en manie.
Men verleent de voorkeur aan het gebruik van Tegretol CR (Controlled Release) omdat deze galenische vorm toelaat de pieken verantwoordelijk voor intolerantiefenomenen te vermijden; men bereikt ook een betere compliance.
De dosering moet individueel worden aangepast.

De Tegretol siroop, te schudden voor gebruik, mag tijdens, na of tussen de maaltijden worden ingenomen.
De siroop (1 maatlepel = 5 ml = 100 mg; een halve maatlepel = 2,5 ml = 50 mg) is bijzonder aangewezen voor patiënten die moeilijkheden hebben met het slikken van tabletten of waarvoor de startdosis nauwkeurig dient aangepast te worden.
Aangezien met Tegretol siroop hogere piekwaarden bekomen worden dan met eenzelfde dosis in tabletvorm, is het aangeraden met lagere dosissen te starten en ze vervolgens traag te verhogen om nevenwerkingen te vermijden.
Bij omschakeling van tabletvorm naar siroop, dient dezelfde hoeveelheid in mg/dag te worden toegediend doch in kleinere en meer frequentere dosissen (b.v. siroop driemaal per dag in plaats van tabletten tweemaal per dag).
Tegretol siroop is suikervrij.

De behandeling met Tegretol mag niet bruusk worden stopgezet, daar algemeen wordt aangenomen dat een plotse onderbreking van een anti-epileptische medicatie een verergering van de epileptische aanvallen teweegbrengt en tot status epilepticus kan leiden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of aan structureel verwante substanties (b.v. tricyclische antidepressiva) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met atrio-ventriculair block (alle stadia).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van beenmergdepressie.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van hepatische porfyrie (bv. acute intermittente porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).
- Het gebruik van Tegretol in combinatie met monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).
- Tegretol siroop mag niet worden gebruikt bij pasgeborenen jonger dan 4 weken voor voldragen baby's (of 44 weken postmenstruele leeftijd voor premature baby's), tenzij er geen andere behandelingsoptie beschikbaar is en het verwachte voordeel opweegt tegen de risico's, rekeninghoudend met de risico's in verband met de hulpstoffen (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tegretol mag enkel onder medisch toezicht toegediend worden. Tegretol mag slechts na een strenge evaluatie van de baten/risico verhouding en onder streng toezicht voorgeschreven worden bij patiënten met antecenten van hart-, lever- of nierletsels, met ongewenste hematologische reacties op andere geneesmiddelen, of bij wie Tegretol kuren onderbroken werden.

Hematologische effecten
Er werden in verband met Tegretol gebruik gevallen gerapporteerd van aplastische anemie en van agranulocytose. Gezien de zeer lage incidentie van deze aandoeningen, is het echter moeilijk het potentieel risico veroorzaakt door Tegretol te evalueren. Het algemeen risico bij een niet-behandelde populatie werd geschat op approximatief 4,7 gevallen per miljoen en per jaar voor agranulocytose, en op 2,0 gevallen per miljoen en per jaar voor aplastische anemie.
Een voorbijgaande of persisterende vermindering van het aantal thrombocyten of witte bloedcellen uit zich af en toe of vaak tijdens het gebruik van Tegretol. Deze effecten zijn nochtans in de meeste gevallen van voorbijgaande aard en het is weinig waarschijnlijk dat zij indicatief zijn voor het ontstaan van een aplastische anemie of een agranulocytose. Toch is het gepast dat volledige bloedtellingen uitgevoerd worden, inclusief thrombocyten en indien mogelijk van reticulocyten en van serumijzer vóór een behandeling met Tegretol, en daarna periodisch.
Als het aantal thrombocyten of witte bloedcellen laag blijft of vermindert tijdens de behandeling, moeten zowel de patiënt als zijn bloedbeeld van zeer dichtbij geobserveerd worden. De Tegretol toediening moet stopgezet worden bij de eerste belangrijke symptomen van aplasia medullaris.
De patiënt moet op de hoogte gebracht worden van vroegtijdige verraderlijke toxische tekenen en symptomen van een eventueel hematologisch probleem, en ook van symptomen van dermatologische - of leverreacties. Bij optreden van reacties zoals koorts, keelpijn, rash, mondulceraties, gemakkelijk voorkomende bloeduitstorting, petechiën of purpura, moet men de patiënt aanraden onmiddellijk zijn arts te raadplegen.

Ernstige dermatologische reacties
Ernstige en soms levensbedreigende huidreacties, het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN; ook gekend als het Lyell syndroom) zijn gerapporteerd bij gebruik van Tegretol. Er zijn bij het gebruik van Tegretol ook andere ernstige cutane bijwerkingen gemeld, waaronder gegeneraliseerde bulleuze gefixeerde geneesmiddeleruptie (GBFDE) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Die reacties treden naar schatting op bij 1-6 per 10.000 nieuwe gebruikers in landen met een overwegend blanke populatie, maar het risico in sommige

Aziatische landen zou ongeveer 10-maal hoger zijn.
Er zijn almaar meer aanwijzingen dat verschillende HLA-allelen patiënten predisponeren tot immuungemedieerde bijwerkingen (zie rubriek 4.2).
Voor patiënten met ernstige dermatologische reacties kan hospitalisatie noodzakelijk zijn, aangezien deze aandoeningen levensbedreigend en dodelijk kunnen zijn.
De patiënten moeten weten wat de tekenen en symptomen zijn, en moeten nauwgezet worden gevolgd op huidreacties.
Het risico op optreden van een SJS of TEN is het hoogst tijdens de eerste maanden van de behandeling.
Als er symptomen of tekenen van SJS of TEN optreden (bijv. progressieve huiduitslag, vaak met blaarvorming of slijmvliesletsels), moet de behandeling met Tegretol onmiddelijk worden stopgezet en moet een alternatieve therapie overwogen worden. Een vroege stopzetting gaat gepaard met een betere prognose.
Als de patiënt een SJS of TEN heeft ontwikkeld bij gebruik van Tegretol, mag de patiënt Tegretol nooit meer opnieuw krijgen.

HLA-B*1502-allel bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische volkeren
Retrospectieve studies bij patiënten van Han Chinese en Thaise afkomst toonden een sterke correlatie aan tussen SJS/TEN-huidreacties geassocieerd met carbamazepine en de aanwezigheid bij deze patiënten van het Humane Leukocyte Antigeen (HLA)-B*1502-allel. De frequentie van het HLA-B*1502-allel bedraagt ongeveer 10% bij Han-Chinese populaties en in Thaise populaties. In bepaalde landen in Azië (bv. Taiwan, Maleisië en de Filippijnen), waar er een grotere frequentie is van het HLA-B*1502-allel in de populatie, werden hogere percentages van SJS (eerder zeldzaam dan zeer zeldzaam) gerapporteerd.
Er zijn gegevens die erop wijzen dat er een verhoogd risico bestaat op een ernstig met carbamazepine samenhangend TEN/SJS bij andere Aziatische volkeren. Gezien de prevalentie van dat allel in andere Aziatische populaties (bijv. hoger dan 15% in de Filippijnen en Maleisië) kan worden overwogen om populaties die genetisch een risico lopen, te testen op aanwezigheid van HLA-B*1502.
De prevalentie van het HLA-B*1502-allel is verwaarloosbaar bij personen van Europese afstamming, verschillende Afrikaanse, Latijns-Amerikaanse inheemse inwoners van Noord- en Zuid-Amerika, en Amerikanen van Latijns-Amerikaanse, Portugese of Spaanse afkomst en bij Japanners en Koreanen (< 1%).
De hier vermelde frequenties geven het percentage chromosomen in de gespecificeerde populatie weer die het betrokken allel dragen, dat betekent dus dat het percentage patiënten dat een kopie van het allel heeft op minstens één van de twee chromosomen (d.w.z. de “dragerfrequentie”), bijna tweemaal zo hoog is als de frequentie van het allel. Het percentage patiënten dat een risico loopt, is dus bijna tweemaal zo hoog als de frequentie van het allel.
Voor de start van een behandeling met Tegretol, moet controle op de aanwezigheid van het HLA-B*1502-allel overwogen worden bij patiënten met voorouders uit een genetische risicopopulatie (zie rubriek 4.2). Het gebruik van Tegretol moet vermeden worden bij gecontroleerde patiënten die positief bevonden werden voor HLA-B*1502, tenzij de voordelen duidelijk zwaarder doorwegen dan de risico’s.
HLA-B*1502 kan een risicofactor zijn voor de ontwikkeling van SJS/TEN bij Chinese patiënten die andere anti-epileptica (AED) nemen die geassocieerd worden met SJS/TEN. Daarom moet aandacht geschonken worden om het gebruik van andere geneesmiddelen, die geassocieerd worden met SJS/TEN te vermijden bij HLA-B*1502-positieve patiënten, wanneer alternatieve therapieën in andere opzichten ook aanvaardbaar zijn. Screening wordt algemeen afgeraden bij patiënten van populaties bij wie de prevalentie van HLA-B*1502 klein is. Over het algemeen wordt screening afgeraden voor huidige Tegretol-gebruikers, aangezien het risico op SJS/TEN voornamelijk beperkt is tot de eerste maanden van de therapie, ongeacht de HLA-B*1502-status.

De identificatie van individuen die drager zijn van het HLA-B*1502 allel en het vermijden van therapie met carbamazepine in deze individuen, heeft bewezen de incidentie van carbamazepine-geïnduceerde SJS/TEN te verminderen.

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

Er zijn gegevens die erop wijzen dat HLA-A*3101 het risico op door carbamazepine veroorzaakte bijwerkingen op de huid waaronder SJS, TEN, medicamenteuze rash met eosinofilie (DRESS) of een minder ernstige acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP) en maculopapuleuze uitslag verhoogt (zie rubriek 4.8) bij mensen van Europese afkomst en Japanners.
De frequentie van het HLA-A*3101-allel verschilt sterk naargelang van het ras. De prevalentie van HLA-A*3101-allel bedraagt 2 tot 5% in Europese volkeren en ongeveer 10% in de Japanse bevolking.
Aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op huidreacties op carbamazepine (meestal minder ernstig) verhogen van 5,0% in de algemene bevolking tot 26,0% bij patiënten van Europese voorouders en afwezigheid van dat allel kan het risico verlagen van 5,0% tot 3,8%.
Er zijn onvoldoende gegevens om screening op HLA-A*3101 aan te bevelen voor een behandeling met carbamazepine wordt gestart.
Bij patiënten van Europese afkomst of Japanse herkomst van wie bekend is dat ze positief zijn op het HLA-A*3101-allel, mag het gebruik van carbamazepine worden overwogen als de voordelen opwegen tegen de risico's.
De hier vermelde frequenties geven het percentage chromosomen in de gespecificeerde populatie weer die het betrokken allel dragen, dat betekent dus dat het percentage patiënten dat een kopie van het allel heeft op minstens één van de twee chromosomen (d.w.z. de "dragerfrequentie"), bijna tweemaal zo hoog is als de frequentie van het allel. Het percentage patiënten dat een risico loopt, is dus bijna tweemaal zo hoog als de frequentie van het allel.

Beperking van genetische screening
Genetische screeningresultaten mogen nooit vervangen worden door aangepaste klinische waakzaamheid en patiëntenzorg. Vele Aziatische patiënten die HLA-B*1502-positief zijn en behandeld worden met Tegretol, zullen geen SJS/TEN ontwikkelen, en HLA-B*1502-negatieve patiënten van eender welke ras kunnen nog steeds SJS/TEN ontwikkelen. Gelijkaardig, zullen vele patiënten die positief zijn voor HLA-A*3101 en de behandeld worden met Tegretol geen SJS, TEN, DRESS, AGEP of maculopapulaire rash onwtikkelen en kunnen patiënten van eender welk ras die negatief zijn voor HLA-A*3101 toch deze ernstige huidaandoeningen ontwikkelen.
De rol van andere mogelijke factoren in de ontwikkeling en morbiditeit van deze ernstige huidaandoeningen, zoals anti-epileptica, therapietrouw, bijkomende medicatie, comorbiditeiten en het niveau van dermatologische opvolging werden niet bestudeerd.

Informatie voor de professionele gezondheidszorgverstrekker
Indien de screening op de aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel moet uitgevoerd worden, wordt hoge-resolutie "HLA-B*1502 genotype bepaling" aanbevolen. De screentest is positief als zowel één of twee HLA-B*1502 allel(en) gedetecteerd worden en is negatief als geen HLA-B*1502 allelen gedetecteerd worden. Gelijkaardig, indien de screening op de aanwezigheid van het HLA-A*3101 allel moet uitgevoerd worden, wordt hoge-resolutie "HLA-A*3101 genotype bepaling" respectievelijk aanbevolen. De screentest is positief als zowel één of twee HLA-A*3101 allel(en) gedetecteerd worden en is negatief als geen HLA-A*3101 allelen gedetecteerd worden.

Andere dermatologische reacties
Goedaardige huidreacties, zoals een geïsoleerde maculair of maculo-papulair exantheem, kunnen zich ook voordoen en zijn meestal van voorbijgaande aard en zonder gevaar. Deze verdwijnen meestal na enkele dagen of weken zonder dat hierom de behandeling dient onderbroken te worden, of na een verlaging van de posologie. Hoe dan ook, aangezien het moeilijk kan zijn om de eerste tekenen van meer ernstige huidreacties te onderscheiden van milde voorbijgaande reacties, moet de patiënt niettemin onderworpen worden aan een nauwlettend toezicht, met het in acht nemen van de onmiddellijke stopzetting van de toediening van de medicatie als de reactie zou verergeren bij voortgezet gebruik.
Het HLA-A*3101 allel is bevonden geassocieerd te zijn met minder ernstige huidaandoeningen ten gevolge van carbamazepine en kan het risico op deze bijwerkingen, zoals anti-stuipmiddel overgevoeligheidssyndroom ("anticonvulsant hypersenitivity syndrome") of niet-ernstige rash (maculopapulaire eruptie), voorspellen. Daarentegen, is het niet bevonden dat het HLA-B*1502-allel het risico kan voorspellen op voornoemde huidaandoeningen.

Overgevoeligheid
Klasse I (onmiddellijke) overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem en meldingen van anafylaxie zijn gemeld met Tegretol. Als een patiënt deze reacties ontwikkelt na behandeling met Tegretol, moet het geneesmiddel worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart.
Tegretol kan overgevoeligheidsreacties uitlokken zoals medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), een uitgestelde overgevoeligheidsreactie van meerdere organen met koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, gewrichtspijn, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, abnormale leverfunctietests en een teloorgang van de galwegen (vanishing bile duct syndrome), die in verschillende combinaties kunnen optreden. Er kunnen nog andere organen worden aangetast (bijv. longen, nieren, pancreas, myocard, colon) (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Het HLA-A*3101 allel werd bevonden geassocieerd te zijn met voorkomen van overgevoeligheidssyndroom, zoals maculopapulaire rash.
Patiënten die overgevoeligheidsreacties vertoonden op carbamazepine moeten ervan op de hoogte worden gesteld dat ongeveer 25 tot 30% van deze patiënten overgevoeligheidsreacties met oxcarbazepine (Trileptal) kan ervaren.
Er kan zich een gekruiste overgevoeligheid voordoen tussen carbamazepine en aromatische anti-epileptica (bijv. fenytoïne, primidone en fenobarbital).
Over het algemeen moet Tegretol onmiddellijk worden stopgezet als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op overgevoeligheidsreacties.

Aanvallen
Tegretol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met aanvallen van gemengde typologie, inclusief typische of atypische absentie-aanvallen. In al deze gevallen kan Tegretol de aanvallen verergeren. Bij verergering van aanvallen moet de toediening van Tegretol worden stopgezet.

Leverfunctie
Tijdens de behandeling met Tegretol, is het aangeraden een eerste evaluatie en periodische evaluaties uit te voeren van de leverfunctie, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatopathie en bij bejaarde patiënten. De toediening van Tegretol moet onmiddellijk stopgezet worden in geval van verergering van de leverfunctiestoornis of van actieve hepatopathie.

Nierfunctie
Het is aangeraden een volledige basisurine-analyse en bloedureumstikstof-bepaling (BUN) uit te voeren, vóór het begin van de behandeling, daarna op regelmatige tussentijden.

Hyponatriëmie
Carbamazepine kan hyponatriëmie veroorzaken. Bij patiënten met een vooraf bestaande nieraandoening die gepaard gaat met een laag natrium, en bij patiënten die tevens natriumverlagende geneesmiddelen krijgen (bijv. diuretica, geneesmiddelen die een syndroom van ongepaste ADH-secretie veroorzaken), moeten de serumnatriumspiegels worden gemeten voor het starten van de behandeling met carbamazepine. Daarna moeten de serumnatriumspiegels worden gemeten na ongeveer twee weken en vervolgens maandelijks gedurende de eerste drie maanden tijdens behandeling of volgens de klinische noodzaak. Die risicofactoren gelden vooral bij oudere patiënten. Als hyponatriëmie wordt waargenomen, is waterrestrictie een belangrijke tegenmaatregel, indien klinisch geïndiceerd.

Hypothyreoïdie
Carbamazepine kan de serumconcentraties van schildklierhormonen verlagen via enzyminductie zodat de dosering van de schildkliersubstitutietherapie moet worden verhoogd bij patiënten met een hypothyreoïdie. Daarom wordt aanbevolen de schildklierfunctie te controleren om de dosering van de schildkliersubstitutietherapie aan te passen.

Anticholinergische effecten
Tegretol bezit een zwakke anticholinergische werking; om deze reden moeten patiënten met een verhoogde intraoculaire druk en urinaire retentie van nabij gevolgd worden gedurende de behandeling.

Psychiatrische effecten
Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijke activering van een latente psychose en, bij bejaarde patiënten, van mentale confusie of agitatie.

Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag
Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica en dit voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies over anti-epileptica heeft een licht verhoogd risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet gekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met Tegretol niet uit.
Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en een geëigende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) dienen geadviseerd te worden medisch hulp te vragen bij het verschijnen van tekenen die wijzen op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag.

Endocrinologische effecten
Er werd melding gemaakt van baarmoederbloeding (metrorragie) bij vrouwen onder hormonale contraceptiva die Tegretol nemen; de betrouwbaarheid van hormonale contraceptiva kan door Tegretol negatief worden beïnvloed en men zou de vrouwen van vruchtbare leeftijd, moeten aanraden om andere contraceptiva te gebruiken wanneer zij Tegretol gebruiken. Door de enzyminductie kan Tegretol het therapeutisch effect van geneesmiddelen die oestrogenen en/of progesteron bevatten, storen (bv. ontregeling van de anticonceptie).

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.

Bewaking van plasmaspiegels
Hoewel de correlaties tussen de posologie en de plasmaspiegels van carbamazepine enerzijds en tussen de plasmaspiegels en de klinische efficiëntie of tolerantie anderzijds eerder gering zijn, kan een controle van de plasmaspiegels evenwel nuttig zijn in volgende situaties: plotse en belangrijke verhoging van het aantal aanvallen /controle van de therapietrouw; zwangerschap; bij kinderen of adolescenten; bij vermoeden van resorptiestoornissen; bij vermoeden van een toxisch effect in geval van polymedicatie (zie "Interacties").

Vermindering en stopzetting van de dosis
Een bruuske stopzetting van een Tegretol behandeling, kan de epilepsieaanvallen doen versnellen, daarom

moet carbamazepine geleidelijk over een periode van 6 maanden worden stopgezet.
Wanneer een Tegretol behandeling plots moet stopgezet worden bij een patiënt die lijdt aan epilepsie, dient de overgang naar een nieuw anti-epilepticum te gebeuren onder bescherming van een aangepast geneesmiddel.

Vallen
Behandeling met Tegretol werd in verband gebracht met ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie (zie rubriek 4.8), wat kan leiden tot vallen en bijgevolg breuken of andere letsels. Voor patiënten met ziektes, aandoeningen of geneesmiddelen die deze effecten kunnen verergeren, moet een volledige risicobeoordeling van de val periodiek overwogen worden bij patiënten die onder een langetermijnbehandeling met Tegretol staan.

Hulpstoffen
Tegretol tabletten, Tegretol CR tabletten met gereguleerde afgifte en Tegretol siroop bevatten natrium
Deze middelen bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per eenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Tegretol CR tabletten met gereguleerde afgifte bevat macrogolglycerolhydroxystearaat
Dit middel bevat macrogolglycerolhydroxystearaat. Kan maagklachten en diarree veroorzaken.

Tegretol siroop bevat propyleenglycol, sorbitol en parahydroxybenzoaten
Dit middel bevat 125 mg propyleenglycol per 5 ml siroop, overeenkomend met 25 mg per ml. Tegretol siroop mag niet worden gebruikt bij pasgeborenen jonger dan 4 weken voor voldragen baby's (of jonger dan 44 weken postmenstruele leeftijd voor premature baby's), tenzij er geen andere behandelingsoptie beschikbaar is (zie rubriek 4.3).
Een hoeveelheid proyleenglycol ≥1 mg/kg/dag verhoogt het risico op accumulatie van de hulpstof propyleenglycol bij pasgeborenen omdat de metabolische en renale excretieroutes nog niet volledig zijn ontwikkeld in deze populatie. Dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen zoals metabole acidose, verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie. Medisch toezicht, inclusief metingen van de osmolar en/of anion gap, wordt aanbevolen bij pasgeborenen jonger dan 4 weken. Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die propyleenglycol bevatten of met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, verhoogt ook het risico op accumulatie en toxiciteit van propyleenglycol. Het ethyleen en diethyleenglycol aanwezig in het product (zie hieronder) zijn ook substraten van alcoholdehydrogenase.

Dit middel bevat 875 mg sorbitol per 5 ml siroop, overeenkomend met 175 mg per ml en mag derhalve niet worden toegediend aan patiënten die zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie hebben. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Sorbitol en propyleenglycol bevatten als residuele oplosmiddelen ethyleen- en diethyleenglycol. Metabolieten van ethyleenglycol kunnen metabole acidose en nierschade veroorzaken.

Dit middel bevat parahydroxybenzoaten die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4) is het belangrijkste enzym dat de vorming van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide katalyseert. De gelijktijdige toediening van inhibitoren van CYP 3A4 kan de plasmaconcentraties van carbamazepine verhogen, en daardoor het risico op ongewenste effecten vergroten. De gelijktijdige toediening van CYP 3A4 inductoren kan het metabolisme van carbamazepine stimuleren, en zo leiden tot een mogelijke vermindering van de serumspiegels van carbamazepine en zijn therapeutisch effect. Evenzo, kan het stopzetten van een CYP3A4 inductor de metabolismegraad van carbamazepine verminderen, en leiden tot een verhoging van de carbamazepine plasmaspiegels.

Carbamazepine is een krachtige inductor van CYP3A4 en andere fase I en fase II enzymsystemen in de lever en kan derhalve plasmaspiegels reduceren van comedicatie die hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd door inductie van het metabolisme ervan.
Humaan microsomaal epoxide hydrolase werd geïdentificeerd als het enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van het 10,11-transdiolderivaat van carbamazepine-10,11 epoxide. Het gelijktijdig toedienen van remmers van het humaan microsomaal epoxide hydrolase zou kunnen resulteren in verhoogde carbamazepine-10,11 epoxide plasmaconcentraties.

Werkzame bestanddelen die de plasmaspiegels van carbamazepine kunnen verhogen
Vermits verhoogde carbamazepine plasmaspiegels ongewenste effecten kunnen veroorzaken (bv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), moet de dosering van Tegretol dienovereenkomstig worden aangepast en/of de plasmaspiegels worden bewaakt wanneer het gelijktijdig met onderstaande stoffen wordt gebruikt.
Analgetica, ontstekingsremmers: dextropropoxyfeen, ibuprofen.
Androgenen: danazol.
Antibiotica: macrolide antibiotica (bv. erythromycine, troleandomycine, josamycine, clarithromycine), ciprofloxacine.
Antidepressiva: eventueel desipramine, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, paroxetine, trazodone, viloxazine.
Anti-epileptica: stiripentol, vigabatrine.
Antimycotica: azoles (bv. itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazol).
Antihistaminica: terfenadine.
Antipsychotica: olanzapine.
Antituberculose: isoniazide.
Antivirale middelen: proteaseremmers voor hiv-behandeling (bv. ritonavir).
Koolzuuranhydraseremmers: acetazolamide.
Cardiovasculaire geneesmiddelen: diltiazem, verapamil.
Gastro-intestinale geneesmiddelen: eventueel cimetidine, omeprazol.
Spierverslappers: oxybutynin, dantrolene.
Trombocytenaggregatieremmer: ticlopidine.
Andere interacties: pompelmoessap, nicotinamide (enkel bij hoge dosering).

Producten die de plasmaspiegels van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen verhogen
Aangezien verhoogde carbamazepine-10,11-epoxide plasmaspiegels ongewenste effecten kunnen veroorzaken (bv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), moet de dosering van Tegretol dienovereenkomstig worden aangepast en/of de plasmaspiegels worden gecontroleerd wanneer Tegretol gelijktijdig met onderstaande stoffen wordt gebruikt:
Loxapine, quetiapine, primidone, progabide, valproïnezuur, valnoctamide, valpromide en brivaracetam.

Geneesmiddelen die de plasmaspiegels van carbamazepine kunnen verlagen
Mogelijk moet de posologie van Tegretol worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met de onderstaande middelen.
Anti-epileptica: felbamate, methsuximide, oxcarbazepine, fenobarbital, fensuximide, fenytoïne (om fenytoïne-intoxicatie en subtherapeutische concentraties van carbamazepine te voorkomen, wordt aanbevolen de plasmaconcentratie van fenytoïne aan te passen tot 13 microgram /mL alvorens carbamazepine aan de behandeling toe te voegen) en fosfenytoïne, primidone, en, hoewel de gegevens gedeeltelijk tegenstrijdig zijn, eventueel ook clonazepam.
Antineoplastische middelen: cisplatine of doxorubicine.
Antituberculose: rifampicine.
Bronchodilatatoren of anti-asthmatica: theofylline, aminofylline.
Dermatologische geneesmiddelen: isotretinoïne.
Andere interacties: kruidenpreparaten dat St-Janskruid (Hypericum perforatum) bevat.

Effecten van Tegretol op de plasmaconcentratie van concomitante geneesmiddelen:
Carbamazepine kan de plasmaconcentratie van bepaalde geneesmiddelen doen dalen, of verminderen, of zelfs hun werking opheffen. De posologie van volgende geneesmiddelen zal eventueel moeten aangepast worden aan de klinische vereisten:
Analgetica, ontstekingsremmers: buprenorfine, methadon, paracetamol (langdurig gebruik van carbamazepine in combinatie met paracetamol (acetaminofen) kan leiden tot hepatotoxiciteit), fenazon (antipyrine), tramadol.
Antibiotica: doxycycline, rifabutine.
Anticoagulantia: orale anticoagulantia (bv. warfarine, fenprocoumon, dicoumarol, acenocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban).
Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserine, nefazodone, sertraline, trazodone, tricyclische anti-depressiva (bv. imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine).
Het gebruik van Tegretol in combinatie met monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers) is niet aanbevolen; vóór toediening van Tegretol moeten MAO-remmers gedurende ten minste 2 weken of langer worden stopgezet indien de klinische toestand het toelaat (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).
Anti-epileptica: clobazam, clonazepam, ethosuximide, felbamate, lamotrigine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, primidon, tiagabine, topiramate, valproïnezuur, zonisamide. Sommige rapporten tonen hetzij een verhoging, hetzij een verlaging van fenytoïneplasmaspiegels onder invloed van carbamazepine, en van een verhoging, in zeldzame gevallen mefenytoïneplasmaspiegels.
Antimycotica: itraconazole, voriconazole. Alternatieve anticonvulsiva kunnen voorgesteld worden bij patiënten die behandeld worden met itraconazol of voriconazol.
Anti-emetica: aprepitant
Antihelmintica: praziquantel, albendazole.
Antineoplastische middelen: imatinib, cyclofosfamide, lapatinib, temsirolimus.
Antipsychotica: clozapine, haloperidol en bromperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, aripiprazole, paliperidone.
Antivirale middelen: protease inhibitoren voor de behandeling van AIDS, bv. indinavir, ritonavir, saquinavir.
Anxiolytica: alprazolam, midazolam.
Bronchodilatatoren of anti-asthmatica: theofylline.
Contraceptiva: hormonale contraceptiva (andere contraceptiemethoden overwegen).
Cardiovasculaire geneesmiddelen: inhibitoren van de calciumkanalen (dihydropyridine groep, bv. felodipine), digoxine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cerivastatine, ivabradine.
Corticosteroïden: corticosteroïden (b.v. prednisolon, dexamethason).
Geneesmiddelen om erectiele dysfunctie te behandelen: tadalafil.
Immunosuppressiva: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus.
Schildkliermiddelen: levothyroxine.
Andere interacties met geneesmiddelen: producten die oestrogenen en/of progesteron bevatten.

Interferentie met serologische tests
Carbamazepine kan door interferentie fout-positieve perfenazineconcentraties geven bij HPLC-analyse.
Carbamazepine en de 10,11-epoxidemetaboliet kunnen fout-positieve TCA-concentraties geven bij de gepolariseerde fluorescentie-immunoassaytest.

Associaties die in aanmerking genomen moeten worden:
Bij gecombineerd gebruik van carbamazepine en levetiracetam werd verhoogde carbamazepine-geïnduceerde toxiciteit gerapporteerd.
Uit sommige rapporten blijkt dat een gelijktijdige behandeling met carbamazepine en isoniazide de levertoxiciteit van dit laatste verhoogt.
De combinatie van carbamazepine en lithium of metoclopramide enerzijds en deze van carbamazepine en neuroleptica (haloperidol, thioridazine) anderzijds, kan de neurologische ongewenste effecten verergeren (in het laatste geval zelfs bij therapeutische plasmaconcentraties).
De combinatie van Tegretol en sommige diuretica (hydrochloorthiazide, furosemide) kan leiden tot symptomatische hyponatriëmie.
Carbamazepine kan de effecten tegengaan van de niet-depolariserende myorelaxantia (b.v. pancuronium);

men dient bijgevolg de posologie van deze substanties te verhogen en de patiënten aandachtig observeren, in de hypothese van een snellere suppressie van de neuromusculaire blokkering dan voorzien.
Zoals de andere psychoactieve geneesmiddelen, kan carbamazepine de alcoholtolerantie verlagen; het is daarom aanbevolen om gedurende een Tegretol behandeling geen alcoholische dranken te gebruiken.
Gelijktijdig gebruik van carbamazepine met direct werkende orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban) kan leiden tot verminderde plasmaconcentraties van de direct werkende orale anticoagulantia, wat het risico op trombose met zich meebrengt. Daarom wordt, in geval van een noodzakelijk gelijktijdig gebruik, een nauwe opvolging van klachten en verschijnselen van trombose aanbevolen.

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
Tegretol 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, microcefalie en andere afwijkingen in verband met verschillende lichaamssystemen. Gegevens uit een observationeel, populatiegebaseerd registeronderzoek uit de Noordse landen wijzen op een verhoogd risico dat baby's bij de geboorte klein voor de zwangerschapsduur zijn (small for gestational age [SGA], gedefinieerd als een geboortegewicht onder het 10^{e} percentiel voor het geslacht en de zwangerschapsduur) na prenatale blootstelling aan carbamazepine. Het risico op SGA bij kinderen van vrouwen met epilepsie die carbamazepine kregen, bedroeg 12,8%, tegenover 10,9% bij kinderen van vrouwen met epilepsie die geen anti-epileptica kregen. Gespecialiseerde prenatale controle op deze misvormingen en groeibeperking 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.

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Carbamazepine mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het potentiële voordeel groter wordt geacht dan de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties. De vrouw moet volledig worden geïnformeerd over en inzicht hebben in het risico op potentiële schade aan de foetus indien carbamazepine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, en derhalve het belang van het plannen van een zwangerschap. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zwangerschapstests worden overwogen voordat de behandeling met carbamazepine wordt gestart.
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende twee weken na het stoppen van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege enzyminductie kan carbamazepine leiden tot onvoldoende therapeutisch effect van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5); daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, geadviseerd worden over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een intra-uterien hulpmiddel) of twee aanvullende vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij het kiezen van de anticonceptiemethode moeten de individuele omstandigheden per geval worden beoordeeld, waarbij de patiënt in de discussie wordt betrokken.

Bij de pasgeborene
Om bloedingsstoornissen bij de nakomelingen te voorkomen wordt ook aanbevolen vitamine K1 gedurende de laatste weken van de zwangerschap aan de moeder evenals aan de pasgeborene te geven.
Men heeft enkele gevallen waargenomen van respiratoire aanvallen of depressies bij pasgeborenen, waarvan de moeders Tegretol namen met een ander anticonvulsief geneesmiddel. Enkele gevallen van braken, diarree en/of vermindering van de voeding werden ook gerapporteerd bij pasgeborenen als de moeder Tegretol genomen had. Deze reacties kunnen een uiting zijn van een neonataal deprivatie syndroom.

Borstvoeding
Carbamazepine gaat over in de moedermelk, waar zijn concentraties van 25 % tot 60 % bedragen van deze gemeten in het plasma. De voordelen van borstvoeding en de zeer lage probabiliteit van ongewenste effecten voor de zuigeling zouden tegenover elkaar moeten worden afgewogen. Borstvoeding onder Tegretol is mogelijk op voorwaarde dat gelet wordt op eventuele ongewenste reacties (b.v. overdreven slaperigheid, allergische huidreactie) bij de zuigeling.
Er zijn enkele meldingen geweest van cholestatische hepatitis bij pasgeborenen die voor de geboorte en/of tijdens borstvoeding werden blootgesteld aan carbamazepine. Daarom moeten met moedermelk gevoede zuigelingen van moeders die worden behandeld met carbamazepine, zorgvuldig worden gevolgd op hepatobiliaire bijwerkingen.

Vruchtbaarheid
In zeldzame gevallen werd een verminderde vruchtbaarheid bij de man en/of abnormale spermatogenese gerapporteerd.

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

De reacties van de patiënt kunnen negatief beïnvloed worden door epilepsieaanvallen en bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie, verminderde accommodatie en wazig zicht, vooral bij de aanvang van de behandeling of bij aanpassingen van de posologie. Het besturen van een voertuig of het gebruik van machines dient bijgevolg met grote voorzichtigheid te geschieden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Vooral bij aanvang van de behandeling, of wanneer de startdosis te hoog is, of bij bejaarde patiënten, kunnen bepaalde types van ongewenste effecten zeer frequent of frequent optreden, b.v. reacties ter hoogte van het CZS (duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, slaperigheid, vermoeidheid, diplopie), gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken) en allergische huidreacties.
De dosisgebonden bijwerkingen verminderen (of verdwijnen) meestal na enkele dagen, hetzij spontaan, hetzij na een tijdelijke dosisverlaging. Ongewenste effecten ter hoogte van het centraal zenuwstelsel kunnen een uiting zijn van een relatieve overdosering of van een significante fluctuatie van de plasmaspiegel. In zulke gevallen is het raadzaam een controle van de plasmaspiegels te verzekeren.

Tabellijst van bijwerkingen
Bijwerkingen (tabel 1) zijn ingedeeld volgens orgaansysteem met evaluatie van de frequentie, de meest frequente eerst, volgens de volgende conventie: 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) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn opgelijst volgens de systeem/orgaanklassen in MedDRA. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.
Sommige van de bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens klinische onderzoeken met de hieronder aangegeven frequenties. Sommige bijwerkingen zijn echter spontaan gemeld tijdens postmarketinggebruik. Een frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en is daarom geclassificeerd als "niet bekend".

Tabel 1. Samenvatting van bijwerkingen vastgesteld in klinische onderzoeken en spontane meldingen tijdens postmarketinggebruik.

Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Niet bekend:	reactivatie van de infectie met humaan herpesvirus 6*.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zeer vaak:	leukopenie.
	Vaak:	thrombocytopenie, eosinofilie.
	Zelden:	leukocytose, lymphadenopathie.
	Zeer zelden:	agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie, erythroblastopenie, anemie, megaloblastische anemie, reticulocytosis, en eventueel haemolytische anemie.
	Niet bekend:	beenmergfalen.
Immuunsysteemaandoeningen		
	Zelden:	vertraagde overgevoeligheidsreactie met betrekking tot verschillende organen en gepaard gaand met koorts, uitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, arthralgie, leukopenie, eosinofilie, hepato splenomegalie, abnormale leverfunctietests en “vanishing bile duct syndrome” (vernietiging en verdwijning van de intrahepatische galkanalen) voorkomend in verschillende combinaties. Ook andere organen kunnen bij deze reacties betrokken zijn (b.v. longen, nieren, pancreas, myocard, colon).
	Zeer zelden:	anafylactische reactie, angio-oedeem en hypogammaglobulinemie.
	Niet bekend:	geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen

	(DRESS) (zie rubriek 4.4).
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	oedeem, vochtretentie, gewichtstoename, hyponatriëmie en verminderde bloedosmolariteit te wijten aan een anti-diuretisch hormoon-like effect, en die in zeldzame gevallen kan leiden tot waterintoxicatie met lethargie, braken, hoofdpijn, verwardheidstoestand en neurologische afwijkingen.
Zeer zelden:	galactorrhoea, gynaecomastie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	foliumzuurdeficiëntie, verminderde eetlust.
Zeer zelden:	acute porfyrie (acute intermittente porfyrie en porphyria variegate), niet-acute porfyrie (porphyria cutanea tarda).
Niet bekend:	hyperammoniëmie
Psychische stoornissen	
Zelden:	hallucinaties (visuele of auditieve), depressie, agressie, agitatie, nervositas, verwardheidstoestand.
Zeer zelden:	activering van psychosen.
Zenuwstelelaandoeningen	
Zeer vaak:	ataxie, duizeligheid, slaperigheid.
Vaak:	diplopie, hoofdpijn.
Soms:	abnormale onvrijwillige bewegingen (b.v. tremor, asterixis, dystonie, tics), nystagmus.
Zelden:	dyskinesie, oogbewegingstoornissen, spraakstoornissen (b.v. dysarthrie of uitspraakstoornissen), choreo-athetotische bewegingen, perifere neuritis, paraesthesieën, paresis en spierzwakte.
Zeer zelden:	maligne neuroleptisch syndroom, aseptische meningitis met myoclonus en perifere eosinofilie, dysgeusie.
Niet bekend:	sedatie, geheugenstoornis.
Oogaandoeningen	
Vaak:	accommodatiestoornissen (b.v. onscherp zien).
Zeer zelden:	lensopaciteit, conjunctivitis.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Zeer zelden:	gehoorstoornissen (bv. tinnitus, hyperacousie, hypoacousie, verandering in waarneming van tonen).
Hartaandoeningen	
Zelden:	cardiale prikkelgeleidingsstoornissen.
Zeer zelden:	aritmieën, atrio-ventriculair block met syncope, bradycardie, circulatoire collaps, congestieve hartinsufficiëntie, verergering van een coronaropathie.
Bloedvataandoeningen	
Zelden:	hypertensie of hypotensie.
Zeer zelden:	circulatoire collaps, embolie (bijv. longembolie), thrombophlebitis.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	pulmonaire overgevoeligheid gekenmerkt door bvb. koorts, dyspnoe, pneumonitis of pneumonie.
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	braken, nausea.
Vaak:	droge mond.
Soms:	diarree of obstipatie.
Zelden:	abdominale pijn.
Zeer zelden:	pancreatitis, glossitis, stomatitis.
Niet bekend:	colitis.
Lever- en galaandoeningen	
Zelden:	hepatitis van het cholestatische, parenchymale (hepatocellulaire) of gemengde type, “vanishing bile duct syndrome”, geelzucht.

Zeer zelden:	leverinsufficiëntie, granulomateuze leverziekte.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	urticaria, die een ernstige vorm kan aannemen, allergische dermatitis.
Soms:	dermatitis exfoliativa.
Zelden:	systemische lupus erythematodes, pruritus.
Zeer zelden:	Steven-Johnsonsyndroom**, toxische epidermale necrolyse, lichtgevoeligheidsreactie, erythema multiforme en nodosum, pigmentatiestoornissen, purpura, acne, hyperhydrose, alopecia, hirsutisme
Niet bekend:	acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), lichenoïde keratose, onychomadese, gefixeerde geneesmiddeleruptie, gegeneraliseerde bulleuze gefixeerde geneesmiddeleruptie.
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	
Zelden:	spierzwakte
Zeer zelden:	aandoeningen van het botmetabolisme die leiden tot osteomalacie en osteoporose (vermindering in plasma-calcium en 25-hydroxycholecalciferol in het bloed), arthralgie, myalgie, spierspasmen.
Niet bekend:	fractuur
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden:	tubulo-interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, verminderde nierfunctie (b.v. albuminurie, haematurie, oligurie en verhoogde bloedureum / azotemie), urineretentie, polyurie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	seksuele disfunctie / erectiele dysfunctie, abnormale spermatogenese (met verminderde spermatelling en/of -motiliteit).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	vermoeidheid
Onderzoeken	
Zeer vaak:	verhoogde gammaglutamyltransferase (door inductie van leverenzymen), gewoonlijk niet klinisch relevant.
Vaak:	verhoogde bloedspiegel van alkalische fosfatase.
Soms:	verhoogde transaminasen.
Zeer zelden:	verhoogde oogdruk, verhoogde bloedcholesterol, verhoogde high density lipoproteïne, verhoogde triglyceriden in het bloed. Abnormale schildklierfunctietests: gedaald L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, tri-iodothyronine) en verhoogde bloedspiegel van thyroïdstimulerend hormoon, gewoonlijk zonder klinische verschijnselen, verhoogde bloedspiegel van prolactine.
Niet bekend:	verminderde botdichtheid.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend:	vallen (in verband gebracht met Tegretol-geïnduceerde ataxie, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, verwardheid en sedatie) (zie rubriek 4.4).

* In context met DRESS.

** In sommige Aziatische landen eveneens gerapporteerd als zeldzaam. Zie eveneens sectie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Er zijn almaar meer aanwijzingen voor een verband tussen genetische markers en het optreden van bijwerkingen op de huid zoals SJS, TEN, DRESS, AGEP en maculopapuleuze rash. Bij Japanse en Europese patiënten werd gerapporteerd dat die reacties geassocieerd zijn met het gebruik van carbamazepine en de aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel. Een andere merker, HLA-B*1502, blijkt sterk geassocieerd te zijn met SJS en TEN bij individuen van Han-Chinese, Thaise en sommige

andere Aziatische voorouders (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor meer informatie).
Er zijn gevallen gemeld van verminderde botmineraaldensiteit, osteopenie, osteoporose en breuken bij patiënten onder langetermijnbehandeling met Tegretol. Het mechanisme waardoor Tegretol het botmetabolisme beïnvloedt, is nog niet geïdentificeerd.

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:

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

- ***Symptomen***

Bij de intoxicatiesymptomen zijn in het algemeen het centraal zenuwstelsel, het cardiovasculair stelsel en de ademhalingswegen betrokken en de bijwerkingen vermeld in rubriek 4.8.

Centraal zenuwstelsel
depressie van het centraal zenuwstelsel, oriëntatiestoornissen, depressie van het bewustzijn, slaperigheid, agitatie, hallucinaties, coma; onscherp zien, spraakstoornissen, dysarthrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, hyperreflexie gevolgd door hyporeflexie; convulsies, psychomotorische stoornissen, myoclonus, hypothermie, mydriasis.

Ademhalingswegen
ademhalingsdepressie, longoedeem.

Cardiovasculair stelsel
tachycardie, hypotensie, soms hypertensie, geleidingsstoornissen met verbreding van het QRS-complex; syncope door hartstilstand.

Gastro-intestinale tractus
braken, vertraagde maaglediging, gereduceerde motiliteit van de alimentaire bolus.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van rhabdomyolyse in samenhang met carbamazepinetoxiciteit.

Nierfunctie
urineretentie, oligurie of anurie; vochtretentie, intoxicatie door water te wijten aan een effect van carbamazepine vergelijkbaar met deze van ADH.

Laboratoriumgegevens
hyponatriëmie, eventuele metabole acidose, mogelijk hyperglycemie, verhoging van het musculair creatine-fosfokinase.

- ***Behandeling***

Er bestaat geen specifiek antidotum.
De behandeling is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Deze laatste dient gehospitaliseerd te worden. Bepaling van de plasmaconcentratie ter bevestiging van de intoxicatie door carbamazepine en

voor de omvang van de intoxicatie. Maaglediging, maagspoeling en toediening van actieve koolstof. Een vertraging op het moment van de maaglediging kan een vertraging van de resorptie tot gevolg hebben, leidend tot een nieuwe aanval tijdens de fase van behandeling van de intoxicatie. Verzorging in een eenheid voor intensieve zorgen, met hartbewaking en voorzichtige correctie van het elektrolyten onevenwicht.

Speciale aanbevelingen
Hemoperfusie met actieve koolstof werd aangeraden. Hemodialyse is de aanbevolen behandeling bij overdosis aan carbamazepine.
De 2e en 3e dag na de intoxicatie is het belangrijk iedere relaps of verergering van de symptomatologie te voorkomen, te wijten aan een vertraagde resorptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica met neurotrope en psychotrope eigenschappen (ATC code: N03 AF01), afgeleide van dibenzoazepine.

Het werkingsmechanisme van carbamazepine (werkzaam bestanddeel van Tegretol) is slechts gedeeltelijk verklaard. Carbamazepine stabiliseert overmatige prikkeling van de zenuwmembranen, remt repetitieve neuronale ontladingen en vermindert de synaptische uitbreiding van prikkelende impulsen. Men veronderstelt dat de preventie van herhaaldelijke ontlading van de natrium-afhankelijke actiepotentialen ter hoogte van de gedepolariseerde neuronen, in het bijzonder via de blokkering van de spanningsafhankelijke natriumionkanalen, het belangrijkste werkingmechanisme van carbamazepine is.
Terwijl de verminderde vrijgave van glutomaat en de stabilisatie van de neuronale membranen vooral de anti-epileptische eigenschappen van carbamazepine verklaren, is de vertraging van de hernieuwing van dopamine en noradrenaline verantwoordelijk voor de anti-manische eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resorptie van carbamazepine uit de conventionele tabletten is bijna volledig maar verloopt relatief traag. Na inname van één enkele dosis per os worden met de conventionele tabletten binnen de 12 uur in het plasma piekconcentraties van de niet-gemetaboliseerde substantie bereikt. Met de siroopvorm worden de plasma piekconcentraties binnen de 2 uur bereikt. Wat betreft de hoeveelheid geabsorbeerde actieve bestanddelen, is er geen enkel belangrijk klinisch verschil tussen de verschillende orale vormen. Na één enkele orale dosis van 400 mg carbamazepine (conventionele tabletten), bedraagt de gemiddelde piekconcentratie van niet gemetaboliseerd carbamazepine in het plasma ongeveer 4,5 microgram/ml.
Bij éénmalige en herhaalde toediening van Tegretol CR (Controlled Release) liggen de piekconcentraties in het plasma van het actief bestanddeel 25 % lager dan met de conventionele tabletten en worden deze concentraties bereikt binnen de 24 uur. De Tegretol CR tabletten laten toe een statistisch significant verlaagde fluctuatie index te verkrijgen, doch geen significant verminderde Cmin bij steady-state. De fluctuatie van plasmaconcentraties met een posologie van tweemaal per dag is klein. De biologische beschikbaarheid van de Tegretol CR tabletten is ongeveer 15 % lager dan deze van de andere orale vormen.
De inname van voedsel heeft geen merkbare effecten op de snelheid en de graad van resorptie wat ook de farmaceutische vorm van Tegretol moge zijn.
Steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine worden bereikt binnen ongeveer 1 - 2 weken, afhankelijk van, naargelang de patiënt, de enzym-auto-inductie van carbamazepine en de hetero-inductie door andere inducerende substanties, alsook van de voorbehandeling, de posologie en de duur van de behandeling.
Carbamazepine is voor 70 - 80 % gebonden aan serumeiwitten. De concentratie aan niet-gewijzigde substantie in de liquor cerebro-spinalis en het speeksel is representatief voor de niet gebonden plasmafractie aan de eiwitten (20 - 30 %).

De concentratie in de moedermelk bedraagt 25 tot 60 % van de corresponderende plasmaspiegels.
Carbamazepine overschrijdt de placentabarrière.
Rekening houdend met een volledige resorptie van carbamazepine, ligt het apparent distributievolume tussen 0,8 tot 1,9 l/kg.
De eliminatiehalfwaardetijd van niet-gewijzigde carbamazepine bedraagt ongeveer 36 uur na één enkele orale dosis, terwijl deze na herhaalde toediening slechts 16-24 uur bereikt (auto-inductie van het hepatisch mono-oxygenase systeem), afhankelijk van de duur van de medicatie. Bij patiënten gelijktijdig behandeld met andere leverenzym-inducerende farmaca (bv. fenytoïne, fenobarbital), noteerde men voor de eliminatie halfwaardetijd 9 tot 10 uur.
De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van het actief 10,11-epoxidemetaboliet bedraagt ongeveer 6 uur, na éénmalige orale toediening van het epoxide zelf.
Na toediening per os van één enkele dosis van 400 mg carbamazepine, wordt 72 % uitgescheiden in de urine en 28 % in de faeces. In de urine wordt ongeveer 2 % van de dosis weergevonden in onveranderde vorm en ongeveer 1 % als farmacologisch actief 10,11-epoxidemetaboliet.
Carbamazepine wordt gemetaboliseerd in de lever of de meest belangrijke biotransformatie is de epoxidevorming, met als voornaamste metabolieten het 10,11- transdiolderivaat en zijn glucuronide.
Men heeft het cytochroom P450 3A4 geïdentificeerd als de belangrijkste isoform verantwoordelijk voor de vorming van epoxi-10,11-carbamazepine vanuit carbamazepine. Het 9-OH-CH3-10-carbamoyl-acridan is een minder belangrijke metaboliet eigen aan deze metabolisatieweg. Na één enkele orale dosis carbamazepine, wordt ongeveer 30 % ervan uitgescheiden in de urine als een verbinding ontstaan uit het epoxidatiemetabolisme. Andere belangrijke biotransformatieschema's van carbamazepine leiden tot de vorming van verschillende mono-gehydroxyleerde substanties, alsook van het derivaat N-glucuronide van carbamazepine.

Bijzondere eigenschappen volgens de patiënten
Er bestaan uitgesproken interindividuele verschillen voor wat betreft de steady-state plasmaspiegels van carbamazepine, spiegels beschouwd als een therapeutisch venster. Voor de meeste patiënten werd melding gemaakt van een interval van 4 - 12 microgram /ml, namelijk 17 - 50 micromol/l.
De concentraties van het carbamazepine-10,11-epoxide (farmacologisch werkzaam metaboliet) bedragen ongeveer 30 % van de carbamazepine-spiegels.
Als gevolg van een versnelde carbamazepine eliminatie, kan het gebeuren dat kinderen hogere dosissen (in mg/kg) carbamazepine nodig hebben dan volwassenen.
Niets wijst erop dat de farmacokinetiek van carbamazepine bij bejaarde patiënten gewijzigd zou zijn in vergelijking bij jonge volwassenen.
Er zijn geen gegevens beschikbaar aangaande de farmacokinetiek van carbamazepine bij patiënten met een aantasting van de lever- of nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit
De cumulatieve aanwijzingen van allerhande dieronderzoeken bij muizen, ratten en konijnen wijzen erop dat carbamazepine geen of slechts weinig teratogeen potentieel heeft in doseringen die relevant zijn voor de mens. Op basis van de dieronderzoeken kan een mogelijk teratogeen effect van carbamazepine echter niet worden uitgesloten. In een reproductiestudie bij ratten vertoonden de zogende jongen een geringere gewichtstoename bij toediening van 192 mg/kg/dag aan de moederdieren.

Carcinogeniciteit
Bij ratten die gedurende 2 jaar met carbamazepine werden behandeld, was er een hogere incidentie van hepatocellulaire tumoren bij wijfjesdieren en van goedaardige testistumoren bij mannetjesdieren. Er zijn evenwel geen aanwijzingen dat die observaties relevant zijn voor het therapeutische gebruik van carbamazepine bij de mens.

Genotoxiciteit
Carbamazepine is niet genotoxisch gebleken in allerhande standaardmutageniciteitsstudies op

bacteriën en zoogdieren.

Anderen niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tegretol 200 mg: microkristallijne cellulose, natriumcarmellose, colloïdaal siliciumzuur, magnesiumstearaat.
Tegretol CR 200 mg en 400 mg: colloïdaal siliciumzuur, ethylcellulose, cetylalcohol, natriumlaurylsulfaat, microkristallijne cellulose, polyacrylaat, magnesiumstearaat, natriumcroscarmellose, talk, hypromellose, macrogolglycerolhydroxystearaat, rood en geel ijzeroxide (E 172), titaandioxide (E 171).
Tegretol siroop: gedisperseerd cellulose, 70 % sorbitoloplossing, propyleenglycol, methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat, hydroxyethylcellulose, macrogol. 400 stearaat, sorbinezuur, natriumsaccharine, synthetisch caramelaroma, gedemineraliseerd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Tegretol: 2 jaar
Tegretol CR: 2 jaar
Tegretol siroop: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tegretol: Bewaren beneden 25°C. Buiten invloed van vocht bewaren.
Tegretol CR: Bewaren beneden 30°C. Buiten invloed van vocht bewaren.
Tegretol siroop: Bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren. Buiten invloed van licht bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tegretol 200 mg, Tegretol CR 200 mg en Tegretol CR 400 mg: verpakkingen met 50 tabletten + U.D.
Tegretol 2% siroop: fles van 250 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Pharma NV, Koutervelstraat 2, B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMER VAN DE VERGUNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tegretol 200 mg tabletten
BE085617

Tegretol CR 200 mg tabletten met gereguleerde afgifte

BE147831

Tegretol CR 400 mg tabletten met gereguleerde afgifte
BE147725

Tegretol 2% siroop
BE130286

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Tegretol 200 mg: 19 juli 1965
Tegretol CR 200 mg en Tegretol CR 400 mg: 9 juni 1989
Tegretol siroop: 22 februari 1985
Datum van laatste verlenging: 5 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 08/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 08/2026