

## Samenvatting van Productkenmerken

### Carbamazepine zetabletten 500 mg

Versie 1

HPK-nummer: 02391481

ZI-nummer: 15995127

---

#### 1. Naam van het geneesmiddel

Carbamazepine 500 mg zetabletten

#### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Iedere zetablet bevat 500 mg carbamazepine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. Farmaceutische vorm

Zetablet.

#### 4. Klinische gegevens

##### 4.1 Therapeutische indicaties

Carbamazepine zetabletten zijn geïndiceerd bij gegeneraliseerde epilepsie wanneer een patiënt geen oraal preparaat tot zich kan nemen.

##### 4.2 Dosering en wijze van toediening

###### Volwassenen, rectaal:

De dosering carbamazepine bij is aanvankelijk 250 mg 1-2 maal per dag, zo nodig geleidelijk verhogen tot een gebruikelijke onderhoudsdosering tot 500 mg 3 maal per dag.

###### Kinderen, rectaal:

*Kinderen tot 5 jaar:* Startdosering: 12,5 mg/kg/dag in 2 tot 3 doses.

Onderhoudsdosering: Per week ophogen met 6,25 mg/kg/dag tot gewenst effect is bereikt. Gebruikelijke onderhoudsdosering 25 mg/kg/dag in 2 tot 3 doses, maximaal: 43,75 mg/kg/dag. Bij bijwerkingen naar beneden titreren.

*Kinderen van 5 tot 12 jaar:* Startdosering: 12,5 mg/kg/dag in 2 tot 3 doses.

Onderhoudsdosering: Per week ophogen met 6,25 mg/kg/dag tot gewenst effect is bereikt. Gebruikelijke onderhoudsdosering 12,5 tot 31,25 mg/kg/dag in 2 tot 3 doses, maximaal: 1.250 mg/dag. Bij bijwerkingen naar beneden titreren.

*Kinderen van 12 tot 16 jaar:* Startdosering: 250 mg/dag in 2 doses.

Onderhoudsdosering: Per week ophogen met 250 mg/dag tot gewenst effect is bereikt. Gebruikelijke onderhoudsdosering: 250 tot 1.250 mg/dag in 2 doses, maximaal: 1.250 mg/dag.

*Kinderen van 16 tot 18 jaar:* Startdosering: 250 mg/dag in 2 doses.

Onderhoudsdosering: Per week ophogen met 250 mg/dag tot gewenst effect is bereikt. Gebruikelijke onderhoudsdosering: 250 tot 1.500 mg/dag in 2 doses, maximaal: 1.500 mg/dag.

##### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Gebruik van carbamazepine is gecontra-indiceerd bij acute porfyrie, atrioventriculair block en beenmergdepressie.

Bij patiënten met HLA-A\* 3101-, HLA-B\*1502- en HLA-B\*1511-positieve polymorfismen is het gebruik van carbamazepine gecontra-indiceerd vanwege het risico op levensbedreigende cutane bijwerkingen.

Bij patiënten met het Brugada-syndroom dient carbamazepine bij voorkeur vermeden te worden omdat het kan leiden tot een afwijkend ECG.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorg bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige hart- en vaatziekten, hematologische bijwerkingen van andere geneesmiddelen in de anamnese en mictieklachten (zoals urineretentie) omdat deze kunnen verergeren vanwege de anticholinerge werking.

Bij ouderen is voorzichtigheid geboden vanwege een verhoogd risico op centrale bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij porphyria cutanea tarda omdat dit kan verergeren.

Vanwege het risico op hematologische bijwerkingen dient vóór het begin van de behandeling en periodiek gedurende de behandeling de waarden van het complete bloedbeeld, met inbegrip van trombocyten, en mogelijk reticulocyten en serumijzer, te worden vastgesteld. Indien er gedurende de behandeling zeer lage of sterk verlaagde waarden in het bloedbeeld ontstaan dient er zorgvuldige bewaking plaats te vinden. Bij enig bewijs van een significante beenmergdepressie moet carbamazepine gestaakt worden.

De leverfunctie moet vóór en tijdens de behandeling met carbamazepine worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met leverziekten in de anamnese en bij oudere patiënten. Als de leverfunctie slechter wordt, of indien een actieve hepatitis optreedt, moet de behandeling met carbamazepine direct worden gestaakt.

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

Aan patiënten met een anamnese van hart-, lever- of nierziekten of van hematologische bijwerkingen van andere geneesmiddelen of van onderbrekingen van een behandeling met carbamazepine, dient dit geneesmiddel slechts na een kritische afweging van het nut tegen het risico te worden voorgeschreven; daarna moeten de patiënten zorgvuldig worden bewaakt.

Hyponatriëmie kan optreden bij gebruik van carbamazepine. Bij oudere patiënten, patiënten met bestaande nieraandoeningen 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 en vervolgens na ongeveer 2, 6, 10 en 14 weken. Wanneer hyponatriëmie wordt vastgesteld, is vloeistofbeperking een belangrijke tegenmaatregel.

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.

Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat activering optreedt van latente psychose of dat bij oudere patiënten verwardheid of agitatie ontstaat. Ook het optreden van suïcidale ideevorming en –gedrag is gemeld.

Het plotseling staken van carbamazepine kan aanvallen van epilepsie uitlokken. Carbamazepine dient daarom altijd geleidelijk gestopt te worden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Carbamazepine is een substraat voor CYP3A4. Geneesmiddelen met een effect op dit enzym kunnen de blootstelling aan carbamazepine beïnvloeden.

De concentratie carbamazepine daalt door efavirenz, nevirapine en rifampicine.

De concentratie carbamazepine neemt toe door cimetidine, ciprofloxacine, claritromycine, danazol, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, isoniazide, HIV-proteaseremmers, terbinafine en verapamil.

De instelling op carbamazepine kan tijdelijk worden beïnvloed tijdens een chemokuur met als gevolg een te lage carbamazepinespiegel. Andersom kan de concentratie etoposide, methotrexaat, teniposide en vincristine dalen door carbamazepine.

Carbamazepine induceert de enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, P-gp en UGT. Carbamazepine verlaagt de concentratie van substraten voor CYP3A4 relevant. Daarnaast verlaagt het de concentratie van caspofungine, chloorpromazine, corticosteroiden, VKA's, dabigatran, digoxine, edoxaban, efavirenz, HCV-middelen, HIV-middelen, itraconazol, ketoconazol (andersom kan de carbamazepinespiegel toenemen door ketoconazol), lamotrigine, mianserine, olanzapine, paliperidon, posaconazol (andersom kan de carbamazepinespiegel toenemen door posaconazol), quetiapine (andersom kan de carbamazepine-epoxidespiegel stijgen door quetiapine), theofylline, tricyclische antidepressiva en voriconazol.

De werking van valproïnezuur kan afnemen. Het effect van valproïnezuur op de carbamazepineconcentratie is onvoorspelbaar, deze kan toenemen of afnemen of gelijk blijven.

MAO-remmers zorgen voor een toename in de spiegels van carbamazepine. Het wordt aangeraden om MAO-remmers twee weken voor de start van carbamazepine te staken.

Bij combinatie van carbamazepine met thiaziden of lisduretica kan hyponatriëmie optreden.

Mogelijk neemt de concentratie van carbamazepine af door ethosuximide en oxcarbazepine.

Mogelijk neemt de concentratie van carbamazepine toe door cetazolamide, dantroleen, ibuprofen, nicotinamide, omeprazol, oxybutynine, paroxetine, quetiapine, trazodon en vigabatrine.

Mogelijk vermindert carbamazepine het effect van albendazol, aprepitant, buprenorfine, bupropion, citalopram, clobazam, clonazepam, ethosuximide, felbamaat, felodipine, fenazon, fenobarbital, fenytoïne, levothyroxine, oxcarbazepine, paracetamol, primidon, rifabutine, tadalafil en trazodon.

Bij combinatie van carbamazepine met metoclopramide kan een toename van neurologische bijwerkingen ontstaan.

De neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende spierrelaxantia kan worden verminderd. Isotretinoïne kan de plasmaconcentratie van carbamazepine en de epoxidemetaboliet beïnvloeden.

Combinatie met isoniazide verhoogt het risico op hepatotoxiciteit.

Bij combinatie met chloorpromazine in vloeibare vorm kan een oranje rubberachtige massa in de ontlasting voorkomen.

Grapefruitsap kan de biologische beschikbaarheid verhogen door remming van CYP3A4. Gebruik van grapefruit(sap) wordt ontraden.

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

##### Zwangerschap

Het gebruik van carbamazepine tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Carbamazepine passeert de placenta en cumuleert in foetale weefsels. Het gebruik van carbamazepine tijdens de zwangerschap leidt tot een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen. Het risico bij gebruik van carbamazepine is tot 6%. Het gaat hierbij om schisis, hartafwijkingen, afwijkingen van de ledematen, urogenitale afwijkingen en dysmorphe gezichtskenmerken. Ook kunnen er nadelige effecten op pre- en postnatale groei optreden. De kans op neuraalbuidefect is vijf- tot tienmaal verhoogd.

Bij neonaten zijn enkele gevallen van braken, diarree en verminderde inname van voedsel gemeld, hetgeen mogelijk onthoudingsverschijnselen zijn.

Tijdens de zwangerschap kan in het derde trimester de plasmaconcentratie van carbamazepine dalen met 25-50% ten gevolge van fysiologische veranderingen van de farmacokinetische parameters.

Contraceptieve maatregelen worden aanbevolen bij vrouwen tijdens en tot 2 weken na carbamazepine therapie.

##### Borstvoeding

Carbamazepine, en de epoxide-metaboliet hiervan, gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn echter zeer weinig nadelige effecten bij zuigelingen gerapporteerd en carbamazepine kan daarom veilig worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode. Slechts enkele gevallen van hyperbilirubinemie en cholestatische hepatitis zijn bekend. Bij het gebruik van carbamazepine moet de zuigeling voor alle zekerheid wel gecontroleerd worden op leverwaarden, sufheid en slecht drinken. Bij braken, slaperigheid, moeite met drinken of verhoogde prikkelbaarheid moet de serumconcentratie bij de zuigeling bepaald worden.

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

Carbamazepine heeft een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij een orale dosering tot en met 200 mg drie maal daags, overeenkomend met een rectale dosering van 250 mg 3 maal daags, wordt verkeersdeelname in de eerste week afgeraden. Bij hogere doseringen wordt verkeersdeelname ontraden tot 1 jaar na start van de therapie.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Vooraf bij ouderen of bij hogere plasmaconcentraties (8-10 mg/l) kunnen in het begin van de behandeling bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel (duizeligheid met nystagmus, wazig zien, dubbelzien, vermoeidheid, hoofdpijn, ataxie, trage en onduidelijke spraak, dystonie, chorea, myoklonieën, tremor en psychose), maagdarfstoornissen (misselijkheid en braken) en allergische aandoeningen frequenter voorkomen. Deze

bijwerkingen kunnen bij dosisverlaging of spontaan na 1-2 weken verdwijnen. De bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel kunnen veroorzaakt worden door schommelingen in de plasmaconcentratie.

Bij meer dan 10% van de patiënten treden de volgende bijwerkingen op: misselijkheid, braken, duizeligheid, ataxie, slaperigheid, vermoeidheid, leukopenie, allergische huidreacties, urticaria en stijging van  $\gamma$ -GT als gevolg van enzyminductie.

Bij 1-10% treden de volgende bijwerkingen op: droge mond, hoofdpijn, dubbelzien, wazig zien, eosinofilie, trombocytopenie, gewichtstoename, oedeem, stijging van AF en hyponatriëmie en afgenomen bloed-osmolariteit als gevolg van een ADH-achtige werking (met zelden waterintoxicatie met braken, hoofdpijn, verwardheid, neurologische stoornissen en lethargie).

Bij minder dan 1%: diarree, obstipatie, nystagmus, abnormale onwillekeurige bewegingen, zoals tremor, asterixis, dystonie en tics, exfoliatieve dermatitis en stijging van transaminasewaarden.

Bijwerkingen die zelden optreden zijn anorexie, buikpijn, stomatitis, pancreatitis, glossitis, smaakstoornissen, dyskinesie, spraakstoornis, choreo-athetose, oogbewegingsstoornissen, perifere neuropathie, paresthesie, verlamningsverschijnselen, spierzwakte, spierspasme, spierpijn, gewrichtspijn, maligne antipsychoticasyndroom, foliumzuurgebrek, leukocytose, aplasie van de erythrocyten, reticulocytose, aplastische anemie, megaloblastaire anemie, hemolytische anemie, aritmie, bradycardie, AV-block met syncope, hartgeleidingsstoornissen, hartfalen, hypertensie, hypotensie, verergering van coronaire hartziekten, circulatoire collaps, tromboflebitis, trombo-embolie, fotosensibilisatie, erythema multiforme en nodosum, veranderingen in de huidpigmentatie, purpura, jeuk, acne, zweten, haaruitval, geelzucht, hepatitis, leverfalen, cholestase, hallucinaties, depressie, rusteloosheid, agressie, agitatie, verwardheid en uitlokking van een psychose, aseptische meningitis met myoklonie en perifere eosinofilie, hirsutisme, gynaecomastie, galactorroe, impotentie, lenstroebeling, conjunctivitis, verhoogde oogdruk, gehoorstoornis, zoals oorsuizen, hyperacusis, hypoacusis, interstitiële nefritis, nierfunctiestoornis, urineretentie, frequente urinelozing, abnormale spermatogenese, hypogammaglobulinemie, verhoogd cholesterolgehalte (inclusief HDL) en triglyceridengehalte en abnormale schildklierfunctietests.

Bij langdurig gebruik van carbamazepine kunnen verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken ontstaan.

Bij Europese en Japanse patiënten met het HLA-A\*3101 allel is er een verhoogd risico op cutane bijwerkingen, zoals SJS, TEN, DRESS, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose en maculopapulaire huiduitslag.

Carbamazepine kan absences en myoklone aanvallen verergeren.

Carbamazepine kan een aanval van acute porfyrie uitlokken.

Systemische lupus erythematodes komt voor bij ongeveer 1:100.000 patiënten, waarvan voornamelijk vrouwen.

Kruisovergevoeligheid voor oxcarbazepine treedt bij 20-30% van de patiënten op. Ook kan ruisovergevoeligheid met fenytoïne, primidon en fenobarbital optreden.

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

Na overdosering van carbamazepine staan neurologische effecten op de voorgrond. Verder kunnen cardiovasculaire effecten en anticholinerge symptomen optreden.

De eerste neurologische effecten zijn nystagmus, ataxie, dysartie en braken. Dit kan gevolg worden door bewustzijnsdalen tot coma van enkele dagen aan toe, ademhalingsdepressies en paradoxale convulsies. Ook kunnen lethargie, ondertemperatuur, miosis, myoklonieën en dystonie optreden. Ook kunnen convulsies optreden, voornamelijk bij hoge concentraties en een onderliggende epileptische aandoening.

De cardiovasculaire effecten die optreden zijn veelal sinustachycardie en hypertensie. In mindere mate komen afname van cardiale output door ventrikeldysfunctie, totaal block, verbreed QRS-complex, bradycardie en hypotensie voor.

De meest voorkomende anticholinerge symptomen zijn mydriasis, afname van darmperistaltiek tot ileus, urineretentie en delier.

### Behandeling

De behandeling van een carbamazepine overdosering bestaat grotendeels uit ondersteunende therapie en symptoombestrijding. Bij levensbedreigende symptomen die nauwelijks verbeteren kan high-flux hemodialyse

overwogen worden. Als er niet gereageerd wordt op de conventionele behandeling van levensbedreigende neurologische of cardiovasculaire effecten kan toediening van een intraveneuze lipidenemulsie overwogen worden.

Wees bedacht op een wisselend beloop van het klinisch beeld gedurende enkele dagen en de mogelijkheid tot het ontwikkelen van een ileus.

Voor meer informatie over symptomen en behandeling raadpleeg: [toxicologie.org](http://toxicologie.org) of [vergiftigingen.info](http://vergiftigingen.info).

## **5. Farmacologische eigenschappen**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

De anticonvulsieve werking van carbamazepine berust op de beïnvloeding van spanningsafhankelijke natriumkanalen. Carbamazepine voorkomt de influx van natriumionen in de neuronen waarmee de transmissie verminderd wordt. Dit gebeurt met name in de nucleus ventralis van de thalamus. Daarnaast remt carbamazepine de cetylcholine-omzetting en vrijgifte van glutamaat.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na orale toediening wordt de C<sub>max</sub> na 2 uur (vloeibare vorm), 12 uur (gewone tablet) of 24 uur (tablet met gereguleerde afgifte) bereikt.

De biologische beschikbaarheid bedraagt ong. 100% voor de vloeibare vorm en de gewone tablet en ong. 85% voor de tablet met gereguleerde afgifte.

Er zijn aanwijzingen dat rectale toediening een latere C<sub>max</sub> heeft dan oraal vloeibare toediening en dat de biologische beschikbaarheid lager is. Om hiervoor te corrigeren is de rectale dosering 1,25 maal hoger dan de orale dosering.

#### Distributie

Carbamazepine heeft een plasma-eiwitbinding van 70-80%. Het verdelingsvolume bedraagt 0,8-1,9 l/kg lichaamsgewicht bij volwassenen, 0,35-1,81 l/kg lichaamsgewicht bij kinderen vanaf 2 jaar en 0,64-1,13 l/kg lichaamsgewicht bij neonaten.

#### Biotransformatie

Carbamazepine wordt in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4, waarbij carbamazepine-10,11-epoxide de belangrijkste actieve metaboliet is.

#### Eliminatie

Ongeveer 72% wordt uitgescheiden met de urine waarvan 2% in onveranderde vorm en 1% als epoxide-metaboliet. Ongeveer 28% wordt via de feces uitgescheiden.

Carbamazepine induceert het eigen metabolisme (auto-inductie, via CYP3A4). Hierdoor kan de eliminatiehalfwaardetijd in de loop van de eerste weken van de behandeling dalen van ongeveer 36 uur tot 16-24 uur. Bij combinatie met andere enzym-inductoren is de eliminatiehalfwaardetijd 9-10 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de epoxide-metaboliet is ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij kinderen vanaf 2 jaar is 4,2-15,4 uur en bij neonaten 9,6-60,2 uur.

## **6. Farmaceutische eigenschappen**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Witepsol H15

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren**

Bij kamertemperatuur bewaren. (15 – 25 °C).

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zetpil van 2,3 ml verpakt in omdoos met 50 zetpillen per doos

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzonderheden

#### **7. Fabrikant**

A+ Apotheek, Albert Schweitzerziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3318AT Dordrecht

[www.aplusapotheek.nl](http://www.aplusapotheek.nl)

#### **8. Datum van herziening van de tekst**

20-11-2019

#### **Disclaimer**

Deze tekst is opgesteld door de A+ Apotheek. Hoewel bij het opstellen van de tekst uiterste zorgvuldigheid is betracht, is A+ Apotheek niet aansprakelijk voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige onjuistheid in deze tekst.