

## 1. Naam van het geneesmiddel

TEGRETOL® CR 200, tabletten met gereguleerde afgifte 200 mg

TEGRETOL® CR 400, tabletten met gereguleerde afgifte 400 mg

## 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke tablet bevat 200 of 400 mg carbamazepine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. Farmaceutische vorm

Tabletten met gereguleerde afgifte.

200 mg tabletten met gereguleerde afgifte: beige-oranje, ovale, biconvexe tabletten met aan één zijde de opdruk “H/C” en aan de andere zijde de opdruk “C/G”; beide zijdes hebben een deelstreep.

400 mg tabletten met gereguleerde afgifte: bruinachtige-oranje, ovale, biconvexe tabletten met aan één zijde de opdruk “ENE/ENE” en aan de andere zijde de opdruk “CG/CG”; beide zijdes hebben een deelstreep.

## 4. Klinische gegevens

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Epilepsie

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

Tegretol CR kan zowel als monotherapie als ook als combinatietherapie gebruikt worden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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).

Alvorens te besluiten om tot behandeling over te gaan, dienen patiënten van Han Chinese of Thaise afkomst, indien mogelijk, een screening te ondergaan op HLA-B\*1502, omdat deze allele een sterke voorspeller is voor het risico van het ernstige, met carbamazepine geassocieerde SJS (zie rubriek 4.4).

Tegretol CR 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 Tegretol CR in de regel een tweemaaldaagse dosering mogelijk.

#### Overschakeling van gewone Tegretol tabletten op Tegretol CR:

De klinische ervaring heeft geleerd, dat bij sommige patiënten de dosering in de vorm van

Tegretol CR -uitgedrukt in het aantal milligrammen- eventueel hoger moet zijn dan die met conventionele Tegretol tabletten.

De behandeling moet individueel met een lage aanvangsdosis worden begonnen en vervolgens langzaam tot een optimaal werkzame onderhoudsdosis worden verhoogd.

Het volgende doseringsschema geeft alleen maar richtlijnen, die moeten 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 overgegaan van een bestaande medicatie op Tegretol, dan dient de dosis van het andere anti-epilepticum geleidelijk te worden verminderd.

Dosis voor volwassenen en kinderen boven 15 jaar:

Men start met tweemaal daags 100 tot 200 mg.

De dosis moet daarna langzaam worden verhoogd, totdat -gewoonlijk met tweemaal daags 400 mg- een optimaal effect wordt verkregen.

Dosis voor kinderen van 5 tot 15 jaar:

De therapie kan worden aangevangen met 100 mg/dag, met wekelijkse intervallen toenemend met 100 mg, totdat -gewoonlijk met tweemaal daags 200 mg- een optimaal effect wordt verkregen.

Dosis voor kinderen beneden de leeftijd van 5 jaar:

Voor kinderen beneden de leeftijd van 5 jaar is Tegretol CR niet erg geschikt, omdat deze tabletten (of de halve tabletten) niet gekauwd mogen worden.

De laagste dosis die met Tegretol CR kan worden verkregen is 100 mg. Deze dosis is te hoog voor kinderen beneden 4 jaar. Voor hen staat Tegretol suspensie voor oraal gebruik 20 mg/ml ter beschikking.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen of voor in chemisch opzicht verwante geneesmiddelen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva).
- Patiënten met atrioventriculair blok.
- Patiënten met beenmergdepressie in de anamnese.
- Patiënten met hepatische porfyrie in de anamnese (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).
- Op grond van een chemische verwantschap met tricyclische antidepressiva wordt gelijktijdig gebruik van carbamazepine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De therapie met carbamazepine dient uitsluitend onder toezicht van een arts plaats te vinden.

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.

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.

## Ernstige dermatologische reacties

Ernstige huidreacties, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN) en het Stevens-Johnson syndroom (SJS), zijn zeer zelden gemeld bij gebruik van Tegretol.

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 op huidreacties.

De meeste gevallen van SJS en TEN bij Tegretol 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 Tegretol, dient behandeling met Tegretol op geen enkel moment herstart te worden.

HLA-B\*1502 in individuen van Han Chinese of Thaise afkomst blijkt sterk geassocieerd te zijn met het risico van het ontwikkelen van SJS, wanneer behandeld met carbamazepine. 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. Vanwege gebrek aan data is het niet exact bekend of de hele Zuid-Aziatische populatie een risicogroep vormt. Allele HLA-B\*1502 blijkt in de Kaukasische populatie niet geassocieerd te zijn met SJS.

## Overgevoeligheid

Tegretol kan aanleiding geven tot (systemische) overgevoeligheidsreacties in één of meerdere organen, waarbij de huid, de lever (inclusief de intrahepatische galwegen), de haematopoietische organen, het lymfestelsel of andere organen in wisselende mate betrokken zijn.

Patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben vertoond op carbamazepine, dienen te worden geïnformeerd dat er bij ongeveer 25 tot 30% van deze patiënten kruisovergevoeligheidsreacties kunnen optreden met oxcarbazepine (Trileptal®).

Kruisovergevoeligheidsreacties kunnen ook optreden tussen carbamazepine en fenytoïne.

In het algemeen geldt, dat de behandeling met Tegretol CR onmiddellijk gestaakt dient te worden als overgevoeligheidsreacties optreden.

## Aanvallen

Carbamazepine is bij absences (petit mal) in het algemeen niet werkzaam.

Indien carbamazepine wordt toegepast bij patiënten met gemengde epilepsievormen, waarbij bij een patiënt verschillende aanvalstypen, waaronder typische of atypische absences, optreden, dient de behandeling voorzichtig te geschieden. Er zijn namelijk enige aanwijzingen dat bij patiënten met atypische absences onder carbamazepine een verhoogde frequentie van gegeneraliseerde aanvallen kan optreden. In geval van exacerbatie van de aanvallen moet de behandeling met carbamazepine worden gestaakt.

## Leverfunctie

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.

## Nierfunctie

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

## Anticholinerge effecten

Carbamazepine heeft een licht anticholinerg effect; patiënten met een verhoogde intra-oculaire druk moeten daarom tijdens de therapie zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

## Psychiatrische effecten

Men moet rekening houden met de mogelijkheid, dat activering optreedt van een latente psychose of dat bij oudere patiënten verwardheid of agitatie ontstaat.

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 Tegretol 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.

### **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 Tegretol plaatsvindt; tijdens gelijktijdige behandeling met carbamazepine en hormonale anticonceptiva zijn doorbraakbloedingen opgetreden.

### **Controle plasmaconcentraties**

Hoewel het verband tussen de doses en de plasmaconcentraties van carbamazepine en tussen de plasmaconcentraties en de klinische werkzaamheid of verdraagbaarheid van dit geneesmiddel tamelijk vaag is, kan een zorgvuldige controle van de plasmaconcentraties in de volgende gevallen van nut zijn:

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

### **Staken van de behandeling**

Abrupte staking van de behandeling met Tegretol kan aanvallen plots doen ontstaan. Wanneer 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.

### **Overige**

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

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

Cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4) is het belangrijkste enzym dat de vorming van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide katalyseert. Gelijktijdige toediening met CYP 3A4 remmers kan leiden tot toegenomen carbamazepine plasmaconcentraties, hetgeen bijwerkingen zou kunnen induceren. Gelijktijdige toediening van CYP 3A4 inducerende middelen zou de metabole omzetting van carbamazepine kunnen versnellen, hetgeen zou

kunnen leiden tot mogelijke afnames van de carbamazepine serumspiegels en therapeutisch effect. Op dezelfde wijze kan het stopzetten van een behandeling met een CYP3A4 inductor leiden tot een verlaagde omzetting van carbamazepine met een verhoogde plasmaspiegel tot gevolg.

Carbamazepine is een potente inductor van CYP3A4 en andere fase I en fase II enzymsystemen 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.

### **Middelen, die tot verhoogde plasmaconcentraties van carbamazepine kunnen leiden**

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 (CBZ) en het mechanisme van interactie wordt gegeven na elk middel, indien bekend.

- Analgetica, anti-inflammatoire geneesmiddelen: dextropropoxyfeen, ibuprofen.
- Androgenen: danazol.
- Antibiotica: macroliden-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine).
- Antidepressiva: fluoxetine, fluvoxamine, mogelijk desipramine, nefazodon, paroxetine, trazodon, viloxazine (CBZ ongeveer 50% verhoogd).
- Anti-epileptica: vigabatrine.
- Antihistaminica: loratadine, terfenadine.
- Antipsychotica: olanzapine.
- Antischimmelmiddelen: azolen (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol).
- Antituberculose middelen: isoniazide.
- Antivirale middelen: protease remmers voor de behandeling van HIV (bijvoorbeeld ritonavir).
- Calciumantagonisten: verapamil en diltiazem.
- Gastrointestinale middelen: mogelijk cimetidine, omeprazol.
- Koolzuuranhydraseremmers: acetazolamide.
- Spierrelaxantia: oxybutynine, dantroleen.
- Andere interacties: grapefruitsap, nicotinamide (bij volwassenen in hoge dosering).

### **Middelen, die tot verhoogde plasmaconcentraties van het metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen leiden**

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 dit metaboliet kunnen leiden tot bijwerkingen, zoals duizeligheid, slaperigheid, ataxie en diplopie. In geval van combinatie met de hieronder beschreven middelen dient de dosering van Tegretol 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.
- Antipsychotica: loxapine, quetiapine.

### **Geneesmiddelen die de plasmaspiegels van carbamazepine kunnen verlagen**

De dosering van Tegretol moet mogelijkserwijs worden aangepast, wanneer Tegretol gelijktijdig met één van de volgende producten wordt gebruikt.

- Middelen bij astma/COPD: theofylline.
- Anti-epileptica: mesuximide, fensuximide, ethosuximide, oxcarbazepine en, hoewel de gegevens elkaar gedeeltelijk tegenspreken, mogelijk ook clonazepam.
- Oncolytica: cisplatina of doxorubicine.
- Tuberculosemiddelen: rifampicine.
- Andere interacties: plantaardige preparaten, die Sint Janskruid 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 Tegretol 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 Tegretol op gelijktijdig toegediende middelen**

Carbamazepine kan de plasmaconcentratie van bepaalde geneesmiddelen verlagen en de werking ervan verminderen of zelfs opheffen. De dosering van de volgende geneesmiddelen dient eventueel aangepast te worden (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), fenazon, methadon, paracetamol, tramadol.
- Anthelminthica: praziquantel.
- Antibiotica: verkorting van de halfwaardetijd van doxycycline.
- Anticoagulantia: verkorting van de halfwaardetijd van orale-anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine, fenprocoumon, dicoumarol en acenocoumarol). De dosering van het

anticoagulans moet dan worden verhoogd en na staken van de carbamazepine-therapie weer worden verlaagd.

- 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 Tegretol 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).
- Anti-epileptica: verandering van de serumspiegels van gelijktijdig gebruikte andere anti-epileptica, zoals clobazam, clonazepam, ethosuximide, felbamaat, fenobarbital, fenytoïne, lamotrigine, oxcarbazepine, primidon, tiagabine, topiramaat, valproaat, zonisamide. Regelmatige bepaling van de bloedspiegels van deze stoffen is daarom aan te bevelen.
- Antimycotica: itraconazol.
- Antipsychotica: bromperidol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon, aripripazol.
- Antivirale middelen: protease remmers bij HIV behandeling (bijvoorbeeld indinavir, ritonavir, saquinavir).
- Anxiolytica: alprazolam, midazolam.
- Calciumantagonisten (van de dihydropyridine groep): bijvoorbeeld digoxine, felodipine.
- Corticosteroiden: bijvoorbeeld prednison, dexamethason.
- Immunosuppressiva: ciclosporine, everolimus.
- Middelen bij astma/COPD: vermindering van de werking van theofylline.
- Oncolytica: imatinib, cyclofosfamide (concentratie van actieve metaboliet wordt verhoogd), lapatinib.
- Schildkliermiddelen: levothyroxine.
- Andere interacties: oestrogeen en/of progesteron bevattende geneesmiddelen.

### **Combinaties, die specifiek aandacht behoeven**

Er is gerapporteerd, dat gelijktijdig gebruik van carbamazepine en isoniazide de door isoniazide geïnduceerde hepatotoxiciteit verhoogde.

Het gecombineerde gebruik van carbamazepine en lithium of metoclopramide, alsmede dat van carbamazepine en "major tranquillizers" (haloperidol, thioridazine) kan leiden tot versterkte neurologische bijwerkingen (bij de laatste combinatie zelfs ingeval van "therapeutische plasmaspiegels").

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

Carbamazepine kan de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia (bijvoorbeeld pancuronium) tegengaan; de dosering daarvan moet soms worden verhoogd en bij de patiënten moet zorgvuldig gecontroleerd worden, of de neuromusculaire blokkade eventueel sneller opgeheven wordt dan zonder het gelijktijdig gebruik van carbamazepine te verwachten is.

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

Aangezien carbamazepine, evenals andere medicamenten met een psychotrope werking, de alcoholtolerantie kan verlagen, verdient het aanbeveling om gedurende de behandeling met carbamazepine zoveel mogelijk af te zien van het gebruik van alcoholische dranken.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Dit geneesmiddel dient slechts in overleg met de arts te worden toegepast tijdens zwangerschap. Indien een patiënte tijdens de behandeling zwanger wordt of wil worden, dient zij dan ook contact met haar arts op te nemen.

Uit waarnemingen bij de mens zijn aanwijzingen verkregen, dat carbamazepine schadelijk kan zijn voor de ongeboren vrucht. In samenhang met het gebruik van carbamazepine in de zwangerschap worden bovendien vaker neuraalbuisdefecten (spina bifida, geschatte risico 0,5-1%) en andere congenitale anomalieën (bijvoorbeeld in het gelaat, het cardiovasculaire systeem en verschillende andere systemen) gerapporteerd. De kans, dat er schadelijke effecten optreden bij de ongeboren vrucht, lijkt groter bij combinatie met andere anti-epileptica. Het is bekend, dat pasgeborenen van moeders, die anti-epileptica gebruiken vaker ontwikkelingsstoornissen vertonen dan andere zuigelingen.

In het algemeen is het niet gewenst tijdens zwangerschap een effectieve anticonvulsieve therapie te staken, aangezien een verergering van de aandoening zowel voor de moeder als de foetus schadelijk is. Waar mogelijk dient tijdens zwangerschap de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie. De laagste doses van carbamazepine die nog effectief zijn, moeten worden gegeven en de plasmaconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Sommige anti-epileptica veroorzaken mogelijk een foliumzuurtekort. Foliumzuursuppletie wordt, overigens in doseringen zoals gebruikelijk voor iedere zwangere, sterk aanbevolen.

Om bloedingscomplicaties bij de pasgeborene door mogelijke vitamine K-deficiëntie na maternaal carbamazepinegebruik te vermijden, kan worden overwogen de moeder de laatste weken van de zwangerschap vitamine K te geven. Voor de pasgeborene wordt parenterale toediening van vitamine K direct postpartum geadviseerd.

### **Borstvoeding**

Carbamazepine en zijn epoxide-metaboliet gaan in lage concentraties over in de moedermelk. De voordelen van borstvoeding dienen te worden afgewogen tegen de (kleine) kans, dat bijwerkingen bij de zuigeling optreden. Moeders, die met carbamazepine behandeld worden, mogen hun zuigelingen borstvoeding geven, mits gecontroleerd wordt of er eventueel bijwerkingen optreden (zoals slaperigheid, moeite met drinken, braken).

### **Vruchtbaarheid**

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

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

Het reactievermogen van de patiënt kan nadelig beïnvloed worden door duizeligheid en slaperigheid, vooral in het begin van de behandeling of tengevolge van doseringswijzigingen. De patiënten moeten daarom extra voorzichtigheid in acht nemen 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, moeheid, hoofdpijn, ataxie, trage en onduidelijke spraak, dystonie, chorea, myoclonieën, tremor, psychose), gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid, braken) en allergische aandoeningen frequenter voorkomen.

De bijwerkingen die in het begin van de therapie kunnen optreden kunnen door dosisvermindering of spontaan in de loop van 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.

##### Bloed- en het lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Een persisterende of fluctuerende leukopenie. Zie voor persistente of progressieve leukopenie onder rubriek 4.4.

Vaak: Eosinofilie, trombocytopenie.

Zelden: Leukocytose, lymfadenopathie, gebrek aan foliumzuur.

Zeer zelden: Agranulocytose, aplastische anemie, pure red cell aplasia, megaloblastenanemie, reticulocytose en mogelijkerwijze hemolytische anemie, pseudo-lymfoom.

Niet bekend: Pancytopenie, anemie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda.

##### Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Hypogammaglobulinemie, geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom).

##### Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: Toename van prolactine al dan niet gepaard gaande met klinische

symptomen zoals gynaecomastie, galactorroe.

Abnormale schildklierfunctietests: verminderde waarden van L-thyroxine (vrij thyroxine, thyroxine, tri-joodthyroxine) en verhoogde thyroïd stimulerend hormoon (TSH)-waarden, meestal zonder klinische symptomen. Hirsutisme.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Vloeistofretentie, hyponatriëmie en afgenomen bloedosmolaliteit tengevolge 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: Anorexia.

#### Psychische stoornissen

Zelden: Hallucinaties (visuele of akoestische), depressie, rusteloosheid, agressief gedrag, agitatie, verwardheid.

Zeer zelden: Activering van psychose.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Duizeligheid, ataxie, slaperigheid.

Vaak: Hoofdpijn.

Soms: Abnormale onwillekeurige bewegingen (bijvoorbeeld tremor, asterixis, dystonie, tics), nystagmus.

Zelden: Orofaciale dyskinesie, spraakstoornissen (bijvoorbeeld dysartrie of onduidelijke spraak), choreoathetose, perifere neuropathie, paresthesie, symptomen van parese, neuromaligne syndroom.

#### Oogaandoeningen

Vaak: Diplopie, accommodatiestoornissen (bijvoorbeeld wazig zien).

Zelden: Oogbewegingsstoornissen

Zeer zelden: Lenstroebeligen, conjunctivitis.

Niet bekend: Verhoging van intraoculaire druk.

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: Gehoorstoornissen, zoals tinnitus, hyperacusis, hypoacusis, verandering van de perceptie van toonhoogte.

#### Hartaandoeningen

Zelden: Cardiale prikkelgeleidingsstoornissen.

Zeer zelden: Bradycardie, aritmieën, atrioventriculair blok met syncope, congestieve hartinsufficiëntie, verergering van coronaire hartziekte.

#### Bloedvataandoeningen

Zelden: Hypertensie of hypotensie.

Zeer zelden: Circulatoire collaps, tromboflebitis, trombo-embolie (bijvoorbeeld pulmonaire embolie).

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Pulmonale overgevoelighedsreacties, welke worden gekenmerkt door onder andere koorts en/of dyspnoe en/of pneumonitis en/of pneumonie.

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Maagdarmlaaiden 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 en braken.

Vaak: Droge mond.

Soms: Diarree, obstipatie.

Zelden: Abdominale pijn.

Zeer zelden: Maagklachten, glossitis, stomatitis, pancreatitis, smaakstoornissen.

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: Geelzucht, cholestatie, hepatocellulaire of gemengde vormen van hepatitis.

Zeer zelden: Granulomateuze hepatitis, lever falen.

Niet bekend: Ductopenie, cholestasis (vanishing bile duct syndrome).

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Allergische dermatitis, urticaria, welke verschijnselen ernstig kunnen zijn.

Soms: Dermatitis exfoliativa en erythroderma.

Zelden: Systemische lupus erythematosus, pruritus.

Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom\*, toxische epidermale necrolyse (TEN ofwel syndroom van Lyell) \*, fotosensibiliteitsreactie, erythema multiforme en nodosum, veranderingen van de huidpigmentatie, purpura, acne, hyperhidrose, haaruitval.

Niet bekend: Acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Spierzwakte.

Zeer zelden: Artralgie, spierpijn, spierspasme.

Stoornissen van de botstofwisseling (afname van plasmacalcium en 25-hydroxy-cholecalciferol), leidend tot osteomalacie/osteoporose.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: Interstitiële nephritis, nierinsufficiëntie, nierfunctiestoornissen (bijvoorbeeld albuminurie, hematurie, oligurie en verhoogde bloedureumwaarden/azotemie), frequente urinelozing, urineretentie.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: Sexuele disfunctie/impotentie.

Niet bekend: Abnormale spermatogenese (met afgenomen spermatelling 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.

\* In enkele Aziatische landen ook gerapporteerd als zelden voorkomend. 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.

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

#### Psychische stoornissen

Desoriëntatie, agitatie, hallucinaties.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Depressie van het centrale zenuwstelsel, slaperigheid, coma, onduidelijke spraak, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskinesie, aanvankelijk hyperreflexie, later hyporeflexie, convulsies, psychomotorische stoornissen, myoclonus.

#### Oogaandoeningen

Wazig zien, mydriasis.

#### Hartaandoeningen

Tachycardie, prikkelgeleidings-stoornissen met verwijding van het QRS-complex, syncope in samenhang met hartstilstand.

#### Bloedvataandoeningen

Hypotensie, soms hypertensie.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ademdepressie, longoedeem.

### Maagdarmstelselaandoeningen

Braken, vertraagde lediging van de maag, verminderde darmmotiliteit.

### Nier- en urinewegaandoeningen

Urineretentie, oligurie of anurie, vloeistofretentie.

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Hypothermie.

### Onderzoeken

Verhoogd gehalte aan creatininefosfokinase in de spieren.

## **Behandeling**

Er is geen specifiek tegengif.

De behandeling wordt in het begin bepaald door de klinische conditie van de patiënt; opname in het ziekenhuis. Bepaling van de plasmaconcentratie om een bevestiging te verkrijgen, dat er sprake is van carbamazepine-vergiftiging en om de mate van de overdosering vast te stellen. Maagspoeling en toediening van geactiveerde kool. Vertraging van het ledigen van de maag kan leiden tot een vertraagde absorptie, hetgeen kan resulteren in een terugval tijdens het herstel van de intoxicatie. Verder grondig laxeren met een osmotisch laxans. Deze behandeling dient, gelijk met de toediening van geactiveerde kool iedere 2 à 4 uur herhaald te worden totdat de patiënt vrij van symptomen is.

Ondersteunende medische zorg op een intensive care-afdeling met hartbewaking en zorgvuldige correctie van de electrolytenbalans.

## **Speciale aanbevelingen**

Hypotensie: dien dopamine of dobutamine i.v. toe.

Stoornissen van het hartritme: te behandelen op individuele basis.

Convulsies: dien een benzodiazepinederivaat (bijvoorbeeld diazepam) of een ander anti-epilepticum, bijvoorbeeld fenobarbital (voorzichtig vanwege versterkte ademdepressie) of paraldehyde toe.

Hyponatriëmie (waterintoxicatie): vloeistofbeperking en voorzichtige en langzame intraveneuze toediening van NaCl 0,9%. Deze maatregelen kunnen van nut zijn en dienen ter vermindering van hersenbeschadiging.

Geactiveerde kool-hemoperfusie kan worden overwogen. Van geforceerde diurese, hemodialyse zonder geactiveerde kool en peritoneale dialyse is bericht, dat zij geen effect hadden.

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

## **5. Farmacologische eigenschappen**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaat, ATC code: N03 AF01.

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

Tegretol kan zowel als monotherapie als in combinatie-therapie 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 werkzaam bestanddeel van Tegretol, is slechts gedeeltelijk opgehelderd. De werking van carbamazepine komt waarschijnlijk tot stand door een vermindering van de spanningsafhankelijke stroom van natriumionen. Aangenomen mag worden dat twee belangrijke eigenschappen van deze verbinding, te weten de remming van hoogfrequente herhaaldelijk optredende neurale ontladingen en vermindering van de uitbreiding van synaptische impulsen, 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.

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 metaboolcarbamazepine-10,11 epoxide.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De hoogste concentraties van de werkzame stof in het plasma zijn bij (meer dan éénmalig) gebruik van de tabletten met gereguleerde afgifte 25% lager dan bij dat van de gewone tabletten; deze hoogste concentraties worden binnen 24 uur bereikt. Door deze afvlakking van de concentratietoppen 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 de Tegretol CR tabletten is circa 15% kleiner dan die van andere orale toedieningsvormen (100%).

Opname van voedsel heeft geen significante invloed op de snelheid en mate van absorptie, ongeacht de toedieningsvorm van Tegretol.

Steady-state plasmaconcentraties van carbamazepine worden bereikt binnen circa 1 tot 2 weken, individueel afhankelijk van auto-inductie door carbamazepine en hetero-inductie door

andere enzym-inducerende geneesmiddelen, alsmede van de voorbehandeling, dosering en behandelingsduur.

### **Distributie**

Carbamazepine wordt voor 70 tot 80% aan serumeiwitten gebonden. De concentratie in de liquor cerebrospinalis en speeksel komt overeen met de niet-eiwitgebonden fractie in het plasma (20 tot 30%). De concentraties in de moedermelk komen overeen met 25 tot 60% van de overeenkomstige plasmaconcentraties.

Carbamazepine passeert de placenta. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 0,8 tot 1,9 l/kg, uitgaande van volledige absorptie van carbamazepine.

### **Biotransformatie**

Carbamazepine wordt in de lever gemetaboliseerd, waarbij de epoxide-diol-stofwisselingsweg de belangrijkste is, waarbij de belangrijkste gevormde metaboliëten 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 enzymssystemen in de lever (zie rubriek 4.5).

### **Eliminatie**

De halfwaardetijd voor de eliminatie van onveranderd carbamazepine uit het plasma bedraagt na éénmalige orale toediening gemiddeld circa 36 uur. Bij continu gebruik bedraagt de halfwaardetijd tengevolge van autoinductie van het mono-oxygenase enzymstelsel in de lever echter nog slechts 16 tot 24 uur, al naar gelang van de duur van de behandeling. Bij patiënten, die tevens behandeld worden met andere leverenzym-inducerende geneesmiddelen (bijvoorbeeld fenytoïne, fenobarbital) worden halfwaardetijden van gemiddeld 9 tot 10 uur gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de carbamazepine-10,11-epoxide metaboliëten in het plasma is circa 6 uur na toediening van enkelvoudige dosis van het epoxide zelf.

Na een éénmalige dosis van 400 mg wordt 72% in de urine uitgescheiden en 28% in de faeces. In de urine wordt circa 2% teruggevonden als onveranderd werkzaam bestanddeel en circa 1% als de farmacologisch actieve carbamazepine-10,11-epoxidemetaboliëten.

9-Hydroxy-methyl-10-carbomoyl acridan is een minder belangrijke metaboliëten, die via deze stofwisselingsweg ontstaat. Na een enkelvoudige orale dosis wordt circa 30% in de vorm van eindprodukten van de epoxide-diol-stofwisselingsweg in de urine teruggevonden.

Andere belangrijke stofwisselingswegen voor carbamazepine leiden tot verscheidene monogehydroxyleerde verbindingen, alsmede tot het N-glucuronide van carbamazepine geproduceerd door UGT2B7.

## Karakteristieken bij patiënten

De "steady-state" plasmaconcentraties van carbamazepine, die als therapeutisch beschouwd worden, variëren aanzienlijk. Voor de meerderheid van de patiënten wordt een range tussen 4 tot 12 microgram/ml, overeenkomende met 17 tot 50 micromol/l, gerapporteerd. De concentraties van het carbamazepine-10,11-epoxide (een farmacologisch werkzame metaboliet) bedragen circa 30% van de carbamazepineconcentraties.

### Kinderen

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

### Ouderen

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

### Patiënten met lever- of nierbeschadiging

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten, die gedurende 2 jaar met carbamazepine werden behandeld, bleek de incidentie van tumoren verhoogd te zijn. De relevantie van deze resultaten voor het gebruik van carbamazepine bij de mens is tot op heden onbekend. Bacteriële mutageniteitsstudies en mutageniteitsstudies bij zoogdieren hebben negatieve resultaten opgeleverd.

## 6. Farmaceutische gegevens

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

- Siliciumdioxide (colloïdaal) (E551)
- Ethylcellulose
- Cetylalcohol
- Natriumlaurylsulfaat
- Cellulose (microkristallijn) (E460)
- Copolymeer van ethylacrylaat en methyl methacrylaat
- Magnesiumstearaat (E470b)
- Croscarmellosenatrium (E468)
- Talk (E553b)
- Hypromellose (E464)
- Macrogolglycerylhydroxystearaat
- Rood ijzeroxide (E172)
- Geel ijzeroxide (E172)
- Titaandioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tegretol CR 200:

- 30 tabletten in blisterverpakking (Alu/PVC/PE/PVDC),
- 50 tabletten in geperforeerde eenheids-blisterverpakking (Alu/PVC/PE/PVDC),
- 100 tabletten in HDPE tablettencontainer.

Tegretol CR 400:

- 30 of 60 tabletten in blisterverpakking (Alu/PVC/PE/PVDC),
- 50 tabletten in geperforeerde eenheids-blisterverpakking (Alu/PVC/PE/PVDC),
- 100 tabletten in HDPE tablettencontainer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

Telefoon: 026-37 82 111

E-mail: [mid.phnlar@novartis.com](mailto:mid.phnlar@novartis.com)

## 8. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder:

Tegretol CR 200, tabletten met gereguleerde afgifte 200 mg	RVG 11874
Tegretol CR 400, tabletten met gereguleerde afgifte 400 mg	RVG 11875

## 9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

Tegretol CR 200, tabletten met gereguleerde afgifte 200 mg	12 april 1988
Tegretol CR 400, tabletten met gereguleerde afgifte 400 mg	12 april 1988

## 10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke herziening, betreft rubriek 4.4 en 4.8: 16 april 2012.