

Carbamazepine Tablets BP 200 mg

## CARBAMAZEPINE-GH<sup>®</sup> 200

Tablets

---

Prolonged- release Carbamazepine  
Tablets BP 400 mg

## CARBAMAZEPINE-GH<sup>®</sup> 400 LP

Tablets

#### CARBAMAZEPINE-GH 200

(Carbamazepine tablets BP 200 mg)

**Composition:**  
Each film coated tablet contains:  
Carbamazepine BP.....200 mg  
Colour: Approved colour used

#### CARBAMAZEPINE-GH 400 LP

(Prolonged release Carbamazepine tablets BP 400 mg)

Each film coated Prolonged release tablet contains:  
Carbamazepine BP.....400 mg  
Colour: Approved colour used

**Pharmaceutical form:** Tablets

**Therapeutic indications**

Epilepsy - generalised tonic-clonic and partial seizures.

Note: Carbamazepine-GH is not usually effective in absences (petit mal) and myoclonic seizures. Moreover, anecdotal evidence suggests that seizure exacerbation may occur in patients with a typical absences. The paroxysmal pain of trigeminal neuralgia.

For the prophylaxis of manic-depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy.

#### Posology and method of administration

Carbamazepine-GH is given orally, usually in two or three divided doses. Carbamazepine-GH may be taken during, after or between meals, with a little liquid e.g. a glass of water.

Before deciding to initiate treatment, patients of Han Chinese and Thai origin should whenever possible be screened for HLA-B\*1502 as this allele strongly predicts the risk of severe carbamazepine-associated Stevens-Johnson syndrome.

*Epilepsy:*

The dose of carbamazepine should be adjusted to the needs of the individual patient to achieve adequate control of seizures. Determination of plasma levels may help in establishing the optimum dosage. In the treatment of epilepsy, the dose of carbamazepine usually requires total plasma-carbamazepine concentrations of about 4 to 12 micrograms/mL (17 to 50 micromoles/litre).

*Adults:* It is advised that with all formulations of Carbamazepine-GH, a gradually increasing dosage scheme is used and this should be adjusted to suit the needs of the individual patient.

Carbamazepine-GH should be taken in a number of divided doses although initially 100-200mg once or twice daily is recommended. This may be followed by a slow increase until the best response is obtained, often 800-1200mg daily. In some instances, 1600mg or even 2000mg daily may be necessary. *Elderly population (65 years or above):* Due to the potential for drug interactions, the dosage of Carbamazepine-GH should be selected with caution in elderly patients.

*Children and adolescents:* It is advised that with all formulations of Carbamazepine-GH, a gradually increasing dosage scheme is used and this should be adjusted to suit the needs of the individual patient. Usual dosage 10-20mg/kg bodyweight daily taken in several divided doses.

Carbamazepine-GH tablets are not recommended for children below 5 years. 5-10 years: 400 to 600 mg daily (2-3 x 200mg tablets per day, to be taken in divided doses).

10-15 years: 600 to 1000mg daily (3-5 x 200mg tablets per day, to be taken in several divided doses).

>15 years of age: 800 to 1200mg daily (same as adult dose).

*Maximum recommended dose*

Up to 6 years of age: 35mg/kg/day

6-15 years of age: 1000mg/day

>15 years of age: 1200mg/day

Wherever possible, anti-epileptic agents should be prescribed as the sole anti-epileptic agent but if used in polytherapy the same incremental dosage pattern is advised.

When Carbamazepine-GH is added to existing anti epileptic therapy, this should be done gradually while maintaining or, if necessary, adapting the dosage of the other anti epileptic(s).

*Trigeminal neuralgia:*

Slowly raise the initial dosage of 200-400mg daily until freedom from pain is achieved (normally at 200mg 3-4 times daily). In the majority of patients a dosage of 200mg 3 or 4 times a day is sufficient to maintain a pain free state. In some instances, doses of 1600mg Carbamazepine-GH daily may be needed. However, once the pain is in remission, the dosage should be gradually reduced to the lowest possible maintenance level. Maximum recommended dose is 1200mg/day. When pain relief has been obtained, attempts should be made to gradually discontinue therapy, until another attack occurs.

*Elderly population (65 years or above):*

*Dosage in Trigeminal neuralgia*

Due to drug interactions and different anti epileptic drug pharmacokinetics, the dosage of Carbamazepine-GH should be selected with caution in elderly patients.

In elderly patients, an initial dose of 100mg twice daily is recommended. The initial dosage of 100mg twice daily should be slowly raised daily until freedom from pain is achieved (normally at 200mg 3 to 4 times daily). The dosage should then be gradually reduced to the lowest possible maintenance level. Maximum recommended dose is 1200mg/day. When pain relief has been obtained, attempts should be made to gradually discontinue therapy, until another attack occurs.

*For the prophylaxis of manic depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy:*

Initial starting dose of 400mg daily, in divided doses, increasing gradually until symptoms are controlled or a total of 1600mg given in divided doses is reached. The usual dosage range is 400-600mg daily, given in divided doses.

**Contraindications**

Known hypersensitivity to carbamazepine or structurally related drugs (e.g. tricyclic antidepressants) or any other component of the formulation. Patients with atrioventricular block, a history of bone marrow depression or a history of hepatic porphyrias (e.g. acute intermittent porphyria, variegate porphyria, porphyria cutanea tarda).

The use of Carbamazepine-GH is contraindicated in combination with monoamine oxidase inhibitors (MAOIs).

**Special warnings and precautions**

Agranulocytosis and aplastic anaemia have been associated with Carbamazepine-GH; however, due to the very low incidence of these conditions, meaningful risk estimates for Carbamazepine-GH are difficult to obtain. The overall risk in the general untreated population has been estimated at 4.7 persons per million per year for agranulocytosis and 2.0 persons per million per year for aplastic anaemia.

Decreased platelet or white blood cell counts occur occasionally to frequently in association with the use of Carbamazepine-GH. Nonetheless, complete pre-treatment blood counts, including platelets and possibly reticulocytes and serum iron, should be obtained as a baseline, and periodically thereafter. If the white blood cell or platelet count is definitely low or decreased during treatment, the patient and the complete blood count should be closely monitored. However, treatment with Carbamazepine-GH should be discontinued if the patient develops leucopenia which is severe, progressive or accompanied by clinical manifestations, e.g. fever or sore throat. Carbamazepine-GH should also be discontinued if any evidence of significant bone marrow depression appears. Liver function tests should also be performed before commencing treatment and periodically thereafter, particularly in patients with a history of liver disease and in elderly patients. The drug should be withdrawn immediately in cases of aggravated liver dysfunction or acute liver disease.

Severe hepatic reactions to carbamazepine occur very rarely. The development of signs and symptoms of liver dysfunction or active liver disease should be urgently evaluated and treatment with Carbamazepine-GH suspended pending the outcome of the evaluation.

**Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) is the main enzyme catalysing formation of the active metabolite carbamazepine-10, 11-epoxide. Co-administration of inhibitors of CYP 3A4 may result in increased carbamazepine plasma concentrations which could induce adverse reactions. Co-administration of CYP 3A4 inducers might increase the rate of carbamazepine metabolism, thus leading to potential decreases in the carbamazepine serum level and therapeutic effect. Similarly, discontinuation of a CYP3A4 inducer may decrease the rate of metabolism of carbamazepine, leading to an increase in carbamazepine plasma levels.

Carbamazepine is a potent inducer of CYP3A4 and other phase I and phase II enzyme systems in the liver, and may therefore reduce plasma concentrations of co-medications mainly metabolized by CYP3A4 by induction of their metabolism.

Human microsomal epoxide hydrolase has been identified as the enzyme responsible for the formation of the 10,11-transdiol derivative from carbamazepine-10,11 epoxide. Co-administration of inhibitors of human microsomal epoxide hydrolase may result in increased carbamazepine-10,11 epoxide plasma concentrations.

*Interactions resulting in a contraindication*

The use of Carbamazepine-GH is contraindicated in combination with monoamine-oxidase inhibitors (MAOIs); before administering Carbamazepine-GH MAOIs should be discontinued for a minimum of 2 weeks, or longer if the clinical situation permits.

*Agents that may raise carbamazepine plasma levels:*

Since raised plasma carbamazepine levels may result in adverse reactions (e.g. dizziness, drowsiness, ataxia, diplopia), the dosage of Carbamazepine-GH should be adjusted accordingly and/or the plasma levels monitored when used concomitantly with the substances described below.

*Analgesics, anti-inflammatory drugs:* dextropropoxyphene.

*Androgens:* danazol.

*Antibiotics:* macrolide antibiotics (e.g. erythromycin, clarithromycin), ciprofloxacin.

*Antidepressants:* fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, trazodone.

*Antiepileptics:* vigabatrin.

*Antifungals;* azoles (e.g. itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole). Alternative anti-convulsants may be recommended in patients treated with voriconazole or itraconazole.

*Antihistamines:* loratadine.

*Antipsychotics:* olanzapine.

*Antituberculosis:* isoniazid.

*Antivirals;* protease inhibitors for HIV treatment (e.g. ritonavir).

*Carbonic anhydrase inhibitors:* acetazolamide.

*Cardiovascular drugs:* diltiazem, verapamil.

*Gastrointestinal drugs:* possibly cimetidine, omeprazole.

*Other interactions:* grapefruit juice, nicotinicamide (only in high dosage).



**Fertility, pregnancy and lactation**

*Pregnancy*

**Risk summary**

Offspring of epileptic mothers with untreated epilepsy are known to be more prone to developmental disorders, including malformations. Developmental disorders and malformations, including spina bifida, and also other congenital anomalies e.g. craniofacial defects such as cleft lip/palate, cardiovascular malformations, hypospadias and anomalies involving various body systems, have been reported in association with the use of Carbamazepine-GH. Patients should be counselled regarding the possibility of an increased risk of malformations and given the opportunity of antenatal screening. Based on data in a North American pregnancy registry, the rate of major congenital malformations, defined as a structural abnormality with surgical, medical, or cosmetic importance, diagnosed within 12 weeks of birth was 3.0% (95% CI 2.1 to 4.2%) among those exposed to carbamazepine monotherapy in the first trimester and 1.1% (95% CI 0.35 to 2.5%) among pregnant women not taking any anti epileptic drug (relative risk 2.7, 95% CI 1.1 to 7.0).

**Effects on ability to drive and use machines**

The patient's ability to react may be impaired by the medical condition resulting in seizures and adverse reactions including dizziness, drowsiness, ataxia, diplopia, impaired accommodation and blurred vision have been reported with Carbamazepine-GH, especially at the start of treatment or in connection with dose adjustments. Patients should therefore exercise due caution when driving a vehicle or operating machinery.

**Undesirable effects**

The most common adverse effects associated with carbamazepine use are gastrointestinal and neurologic effects, consisting of nausea, vomiting, drowsiness, dizziness, ataxia, and vertigo. These reactions typically occur upon initiation of therapy or with dosage increases.

Most patients respond to a reduction in dose. Gradual changes in dosage often avoids these effects. In some patients, these reactions can be prevented by giving smaller doses on a more frequent interval, avoiding high peak serum carbamazepine concentrations.

**Overdose**

*Signs and symptoms*

*Central nervous system:* CNS depression; disorientation, depressed level of consciousness, somnolence, agitation, hallucination, coma; blurred vision, slurred speech, dysarthria, nystagmus, ataxia, dyskinesia, initially hyper-reflexia, later hyporeflexia; convulsions, psychomotor disturbances, myoclonus, hypothermia, mydriasis.

*Respiratory system:* Respiratory depression, pulmonary oedema.

*Cardiovascular system:* Tachycardia, hypotension and at times hypertension, conduction disturbance with widening of QRS complex; syncope in association with cardiac arrest.

*Gastro-intestinal system:* Vomiting, delayed gastric emptying, reduced bowel motility.

*Musculoskeletal system:* There have been some cases which reported rhabdomyolysis (Rhabdomyolysis with carbamazepine toxicity).

*Renal function:* Retention of urine, oliguria or anuria; fluid retention, water intoxication due to ADH-like effect of carbamazepine.

*Laboratory findings:* Hyponatraemia, possibly metabolic acidosis, possibly hyperglycaemia, increased muscle creatine phosphokinase.

*Management*

There is no specific antidote.

Management should initially be guided by the patient's clinical condition; admission to hospital. Measurement of the plasma level to confirm carbamazepine poisoning and to ascertain the size of the overdose.

Evacuation of the stomach, gastric lavage, and administration of activated charcoal. Delay in evacuating the stomach may result in delayed absorption, leading to relapse during recovery from intoxication. Supportive medical care in an intensive care unit with cardiac monitoring and careful correction of electrolyte imbalance.

*Special recommendations:*

Charcoal haemoperfusion has been recommended. Hemodialysis is the effective treatment modality in the management of the carbamazepine overdose. Relapse and aggravation of symptomatology on the 2nd and 3rd day after overdose, due to delayed absorption, should be anticipated.

**Pharmacodynamic properties**

*Therapeutic class:* Anti-epileptic, neurotropic and psychotropic agent; (ATC Code: N03 AF01). Dibenzazepine derivative.

As an anti epileptic agent its spectrum of activity embraces: partial seizures (simple and complex) with and without secondary generalisation; generalised tonic-clonic seizures, as well as combinations of these types of seizures.

The mechanism of action of carbamazepine, the active substance of Carbamazepine-GH, has only been partially elucidated. Carbamazepine stabilises hyperexcited nerve membranes, inhibits repetitive neuronal discharges, and reduces synaptic propagation of excitatory impulses. It is conceivable that prevention of repetitive firing of sodium-dependent action potentials in depolarised neurons via use- and voltage-dependent blockade of sodium channels may be its main mechanism of action.

Whereas reduction of glutamate release and stabilisation of neuronal membranes may account for the anti epileptic effects, the depressant effect on dopamine and noradrenaline turnover could be responsible for the antimanic properties of carbamazepine.

Comprimés de Carbamazépine BP 200 mg

## CARBAMAZEPINE-GH<sup>®</sup> 200

Comprimés

---

comprimés de carbamazépine à libération prolongée BP 400 mg

## CARBAMAZEPINE-GH<sup>®</sup> 400 SR

Comprimés

#### CARBAMAZÉPINE-GH 200

(comprimés de carbamazépine BP 200 mg)

**Composition:**  
Chaque comprimé pelliculé contient:  
Carbamazépine BP .....200 mg  
Couleur: couleur approuvée utilisée

#### CARBAMAZÉPINE-GH 400 LP

(comprimés de carbamazépine à libération prolongée BP 400 mg)

Chaque film enduit à libération prolongée le comprimé contient:

Carbamazépine BP .....400 mg  
Couleur: couleur approuvée utilisée

**Forme pharmaceutique:** Comprimés

**Indications thérapeutiques**

Epilepsie - crises généralisées tonico-cloniques et partielles.

Remarque: La carbamazépine-GH n'est généralement pas efficace en cas d'absences (petit mal) et de crises myocloniques. De plus, des preuves anecdotiques suggèrent qu'une exacerbation des crises peut survenir chez les patients ayant des absences atypiques.

La douleur paroxystique de la névralgie du trijumeau.

Pour la prophylaxie de la psychose maniaco-dépressive chez les patients ne répondant pas au traitement au lithium.

#### Posologie et mode d'administration

La carbamazépine-GH est administrée par voie orale, généralement en deux ou trois doses fractionnées. La carbamazépine-GH peut être prise pendant, après ou entre les repas, avec un peu de liquide, par ex. un verre d'eau.

Avant de décider d'initer le traitement, les patients d'origine chinoise Han et thaïlandaise doivent autant que possible faire l'objet d'un dépistage du HLA-B \* 1502 car cet allèle prédit fortement le risque de syndrome de Stevens-Johnson sévère associé à la carbamazépine.

*Epilepsie:*

La dose de carbamazépine doit être adaptée aux besoins de chaque patient pour parvenir à un contrôle adéquat des crises. La détermination des taux plasmatiques peut aider à établir la posologie optimale. Dans le traitement de l'épilepsie, la dose de carbamazépine nécessite généralement des concentrations plasmatiques totales de carbamazépine d'environ 4 à 12 microgrammes / mL (17 à 50 micromoles / litre).

*Adultes:* Il est conseillé d'utiliser toutes les formulations de carbamazépine-GH avec un schéma posologique progressivement croissant et celui-ci doit être adapté aux besoins de chaque patient.

La carbamazépine-GH doit être prise en plusieurs doses fractionnées, bien qu'au départ, 100 à 200 mg une ou deux fois par jour soient recommandés. Cela peut être suivi d'une augmentation lente jusqu'à ce que la meilleure réponse soit obtenue, souvent 800 à 1200 mg par jour. Dans certains cas, 1600 mg ou même 2000 mg par jour peuvent être nécessaires.

*Population âgée (65 ans ou plus):* en raison du potentiel d'interactions médicamenteuses, la posologie de Carbamazépine-GH doit être choisie avec prudence chez les patients âgés.

*Enfants et adolescents:* Il est conseillé, avec toutes les formulations de Carbamazépine-GH, d'utiliser un schéma posologique progressivement croissant et celui-ci doit être adapté aux besoins de chaque patient. Dose habituelle 10-20 mg / kg de poids corporel par jour en plusieurs doses fractionnées.

Les comprimés de carbamazépine-GH ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 5 ans.

5-10 ans: 400 à 600 mg par jour (2-3 comprimés de 200 mg par jour, à prendre en doses fractionnées).

10-15 ans: 600 à 1000 mg par jour (3 à 5 comprimés de 200 mg par jour, à prendre en plusieurs doses fractionnées).

> 15 ans: 800 à 1200 mg par jour (identique à la dose adulte).

*Dose maximale recommandée*

Jusqu'à 6 ans: 35 mg / kg / jour

6-15 ans: 1000 mg / jour

> 15 ans: 1200 mg / jour.

Dans la mesure du possible, les agents antiépileptiques doivent être prescrits comme seul agent antiépileptique, mais s'ils sont utilisés en polythérapie, le même schéma posologique progressif est conseillé.

Lorsque la carbamazépine-GH est ajoutée à un traitement antiépileptique existant, cela doit être fait progressivement tout en maintenant ou, si nécessaire, en adaptant la posologie des autres antiépileptiques.).

*Névralgie du trijumeau:*

Augmenter lentement la dose initiale de 200 à 400 mg par jour jusqu'à ce que vous n'ayez plus de douleur (normalement à 200 mg 3 à 4 fois par jour). Chez la majorité des patients, une dose de 200 mg 3 ou 4 fois par jour est suffisante pour maintenir un état sans douleur. Dans certains cas, des doses quotidiennes de 1600 mg de carbamazépine-GH peuvent être nécessaires. Cependant, une fois

la douleur en rémission, la posologie doit être progressivement réduite au niveau d'entretien le plus bas possible. La dose maximale recommandée est de 1200 mg / jour. Lorsque le soulagement de la douleur a été obtenu, des tentatives doivent être faites pour interrompre progressivement le traitement, jusqu'à ce qu'une autre crise se produise.

*Population âgée (65 ans ou plus):*

*Dosage dans la névralgie du trijumeau*

En raison des interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique différente des antiépileptiques, la posologie de Carbamazépine-GH doit être choisie avec prudence chez les patients âgés.

Chez les patients âgés, une dose initiale de 100 mg deux fois par jour est recommandée. La dose initiale de 100 mg deux fois par jour doit être augmentée lentement chaque jour jusqu'à ce que la douleur soit atteinte (normalement à 200 mg 3 à 4 fois par jour). La posologie doit ensuite être progressivement réduite au niveau d'entretien le plus bas possible. La dose maximale recommandée est de 1200 mg / jour. Lorsque le soulagement de la douleur a été obtenu, des tentatives doivent être faites pour interrompre progressivement le traitement, jusqu'à ce qu'une autre crise se produise.

*Pour la prophylaxie de la psychose maniaco-dépressive chez les patients ne répondant pas au traitement au lithium:*

Dose initiale de 400 mg par jour, en doses fractionnées, augmentant progressivement jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés ou qu'un total de 1600 mg administré en doses fractionnées soit atteint. La gamme posologique habituelle est de 400 à 600 mg par jour, administrée en doses fractionnées.

**Contra - indications**

Hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à des médicaments structurellement apparentés (par exemple les antidépresseurs tricycliques) ou à tout autre composant de la formulation.

En raison des interactions médicamenteuses et des antécédents de dépression médullaire ou des antécédents de porphyrie hépatique (par exemple, porphyrie aiguë intermittente, porphyrie panachée, porphyrie cutanée tardive).

L'utilisation de Carbamazepine-GH est contre-indiquée en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

**Mises en garde et précautions spéciales**

L'agranulocytose et l'anémie aplasique ont été associées à la carbamazépine-GH; cependant, en raison de la très faible incidence de ces conditions, il est difficile d'obtenir des estimations de risque significatives pour la carbamazépine-GH. Le risque global dans la population générale non traitée a été estimé à 4,7 personnes par million et par an pour l'agranulocytose et à 2,0 personnes par million et par an pour l'anémie aplasique. Une diminution du nombre de plaquettes ou de globules blancs survient occasionnellement à fréquemment en association avec l'utilisation de Carbamazepine-GH. Néanmoins, une numération formule sanguine complète avant le traitement, y compris les plaquettes et éventuellement les réticulocytes et le fer sérique, doit être obtenue comme base de référence et périodiquement par la suite.

Si le nombre de globules blancs ou de plaquettes est définitivement bas ou diminue pendant le traitement, le patient et la formule sanguine complète doivent être étroitement surveillés. Cependant, le traitement par Carbamazepine-GH doit être interrompu si le patient développe une leucopénie sévère, progressive ou accompagnée de manifestations cliniques, par ex. fièvre ou mal de gorge. La carbamazépine-GH doit également être interrompue si des signes de dépression médullaire significative apparaissent.

Des tests de la fonction hépatique doivent également être réalisés avant le début du traitement et périodiquement par la suite, en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique et chez les patients âgés. Le médicament doit être arrêté immédiatement en cas de dysfonctionnement hépatique aggravé ou de maladie hépatique aiguë.

Des réactions hépatiques sévères à la carbamazépine surviennent très rarement. L'apparition de signes et de symptômes de dysfonctionnement hépatique ou de maladie hépatique évolutive doit être évaluée d'urgence et le traitement par Carbamazepine-GH suspendu en attendant le résultat de l'évaluation.

**Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) est la principale enzyme catalysant la formation du métabolite actif carbamazépine-10, 11-époxyde. La co-administration d'inhibiteurs du CYP 3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, ce qui pourrait induire des effets indésirables. La co-administration d'inducteurs du CYP 3A4 peut augmenter le taux de métabolisme de la carbamazépine, entraînant ainsi une diminution potentielle du taux sérique de carbamazépine et de l'effet thérapeutique. De même, l'arrêt d'un inducteur du CYP3A4 peut diminuer le taux de métabolisme de la carbamazépine, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine. La carbamazépine est un inducteur puissant du CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques de phase I et de phase II dans le foie, et peut donc réduire les concentrations plasmatiques des co-médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 par induction de leur métabolisme.

L'époxyde hydrolase microsomale humaine a été identifiée comme l'enzyme responsable de la formation du dérivé 10,11-transdiol à partir de l'époxyde de carbamazépine-10,11. La co-administration d'inhibiteurs de l'époxyde hydrolase microsomiques humaine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine-10, 11 époxide.

*Interactions entraînant une contre-indication*

L'utilisation de la carbamazépine-GH est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO); avant d'administrer les IMAO carbamazépine-GH doivent être interrompus pendant au moins 2 semaines, ou plus si la situation clinique le permet.

*Agents pouvant augmenter les taux plasmatiques de carbamazépine:*

Étant donné que des taux plasmatiques élevés de carbamazépine peuvent entraîner des effets indésirables (par exemple, étourdissements, somnolence, ataxie, diplo