FASS

Tegretol® Retard

Novartis

Depottablett 400 mg

(brun-orange, avlånga 16,7 mm med skåra, märkta CG/CG och ENE/ENE)

Antiepileptikum

Aktiv substans:

Karbamazepin

ATC-kod:

N03AF01

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tegretol® tablett 100 mg, 200 mg och 400 mg;

Tegretol® Retard depottablett 200 mg och 400 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-20.

Indikationer

Epilepsier. Generaliserade toniska-kloniska anfall (grand mal). Partiella anfall. Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal). Trigeminusneuralgi. Alkoholabstinens.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot karbamazepin eller mot strukturellt närbesläktade läkemedel (exempelvis tricykliska antidepressiva) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Hepatisk porfyri (akut intermittent porfyri, porfyria variegata, porfyria cutanea tarda). AV-block. Tidigare sjukdomstillstånd med benmärgssuppression.

Dosering

Riktlinjer vid behandling av epilepsi: Monoterapi bör eftersträvas men Tegretol kan kombineras med andra antiepileptika. Tegretol bör insättas med en låg daglig dos som långsamt ökas tills att optimal dos nås. Karbamazepindosen ska anpassas efter behovet för varje enskild patient för att uppnå adekvat anfallskontroll. Vid insättning av Tegretol kan dosen av eventuell annan pågående behandling med antiepileptika bibehållas, anpassas (om nödvändigt) eller utsättas långsamt och med försiktighet (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik). Om Tegretol utsätts bör detta ske långsamt och stegvis. Under graviditet bör Tegretol förskrivas på strikt indikation och som monoterapi.

Administreringssätt
Tegretol tabletter ska tas under eller efter en måltid och tillsammans med lite vätska. Tegretol Retard depottabletter är delbara men får ej krossas eller tuggas. Depottabletterna är anpassade för att ges 2 gånger per dag.

Vuxna: Initialt ges 1 tablett Tegretol 100 mg 2 gånger dagligen. Därefter höjs dygnsdosen med 200 mg per vecka tills effektiv underhållsdos nås. Denna är vanligen 400 mg 2-3 gånger dagligen. Då underhållsdos uppnåtts kan det vara lämpligt att gå över till Tegretol 400 mg tabletter.
Tegretol Retard doseras initialt 1 depottablett 200 mg 1 gång dagligen. Därefter höjs dosen till underhållsdos omfattande 2-3 depottabletter 200 mg 2 gånger dagligen. Alternativt ges underhållsdosen som 1-1½ depottablett 400 mg 2 gånger dagligen.

Särskilda populationer
Nedsatt njurfunktion/Nedsatt leverfunktion
Inga farmakokinetiska data för karbamazepin från patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion finns tillgängliga.

Pediatrisk population/Barn och ungdomar: Normal underhållsdos per dag är 10-20 mg/kg kroppsvikt, som insätts i långsamt stigande doser.

Normal dygnsdosering efter ålder är följande:
Upp till 1 år: 100-200 mg
1-5 år: 200-400 mg
6-10 år: 400-600 mg
11-15 år: 600-1000 mg (dosen uppdelas över dagen)
>15 år: 800-1200 mg (samma dos som för vuxna)

Maximal rekommenderad dos
Upp till 6 år: 35 mg/kg/dag (Observera enheten mg/kg/dag)
6-15 år: 1000 mg/dag
>15 år: 1200 mg/dag

Behandlingskontroll

Behandlingen kan styras och kontrolleras med ledning av det kliniska svaret och vid behov med plasmakoncentrationsbestämningar. Blodprov för sådan bestämning ska alltid tas först sedan jämviktskoncentration i plasma uppnåtts. Detta bör som regel ske efter cirka 2-3 veckors behandling. Den optimala plasmakoncentrationen varierar mellan olika individer och troligen även hos samma individ vid olika tidpunkter. Om uppgift om subjektiva biverkningar förekommer bör plasmakoncentrationen bestämmas även på andra tider än före morgondos. För att förebygga initiala dosberoende biverkningar bör Tegretol insättas i långsamt stigande dos. Vid fastställande av slutlig dos bör hänsyn tas till patientens anfallssituation och eventuella biverkningar. Ett hjälpmedel vid bedömning av lämplig slutlig dos är plasmakoncentrationsbestämningar, 20-40 mikromol/l (5-10 mikrog/ml) är vägledande plasmanivåer. Det bör dock observeras att den kliniska bilden bör vara avgörande och den kan vara tillfredsställande vid koncentrationer såväl över- som understigande de angivna. Klinisk bedömning avgör alltså vilken plasmakoncentration som är optimal för den enskilde patienten (anfallstyp, anfallsfrekvens, medicinska, sociala följder av anfallen, biverkningar). Lever- och njurfunktion bör kontrolleras före behandlingens början och därefter om det finns klinisk indikation.

Riktlinjer vid behandling av trigeminusneuralgi: 600-800 mg Tegretol tabletter eller Tegretol Retard depottabletter per dag utgör vanligen tillräcklig dos. Långsam höjning av dosen minskar risken för centralnervösa biverkningar hos känsliga patienter. Maximal rekommenderad dos är 1200 mg/dag. När smärtlindring erhållits bör försök göras att gradvis sätta ut behandlingen tills en ny smärtattack inträffar.

Riktlinjer vid behandling av alkoholabstinens: 600-800 mg Tegretol tabletter eller Tegretol Retard depottabletter per dag utgör vanligen tillräcklig dos. Även om behandlingen påbörjas sent på dagen ska 600 mg ges för att adekvat krampskydd snabbt ska uppnås. I det akuta skedet kan det vara en fördel att ge karbamazepin tillsammans med ett sedativum/hypnotikum.

Innan beslut om att starta behandling, bör patienter med hankinesiskt eller thailändskt ursprung om möjligt screenas för HLA-B*1502 då denna allel starkt förutsäger risken för svår karbamazepin-relaterad Stevens-Johnson Syndrom (SJS) (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

Äldre patienter och patienter med förhöjt intraokulärt tryck, allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lever- eller njursjukdom inklusive urinretention ska behandlas med försiktighet (se avsnitt Biverkning ar). Samtidig behandling med MAO-hämmare bör undvikas. Minst 14 dagar bör förflyta innan patienter som tidigare behandlats med MAO-hämmare insätts på behandling med karbamazepin (se avsnitt Interaktioner).

Utsättande
Snabb utsättning av antiepileptika kan medföra ökad risk för utsättningsanfall, därför rekommenderas det att karbamazepin sätts ut gradvis under en 6-månaders period.

Hematologiska effekter

Patienten bör uppmanas att vid plötsligt uppträdande halsbesvär, feber eller hudblödningar kontakta läkare. Plötsligt uppträdande infektion eller hudblödningar kan tyda på en kraftig progressiv sänkning av leukocyt- och trombocytantalet. I detta läge ska Tegretol sättas ut.

Anfall
Tegretol ska användas med försiktighet vid behandling av patienter, som har blandade epilepsiformer med absensanfall. Tegretol kan hos dessa patienter orsaka en ökad frekvens av generaliserade anfall.

Leverfunktion
Leverfunktion ska kontrolleras innan insättande av Tegretol och under behandlingen, särskilt hos patienter med tidigare leversjukdom och hos äldre. Tegretol ska omedelbart utsättas om misstanke på blodpåverkan eller leverdysfunktion föreligger.

Allvarliga hudreaktioner
Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. I länder med främst en kaukasisk population uppskattas dessa reaktioner att inträffa hos 1-6 av 10 000 nya användare men i vissa asiatiska länder uppskattas förekomsten att vara ungefär 10 gånger högre. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS och TEN utvecklas under behandlingens första månader. Patienter som fått allvarliga hudreaktioner kan behöva läggas in på sjukhus eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och dödliga. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t ex

progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Tegretol avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. Om en patient har utvecklat SJS eller TEN vid användning av karbamazepin, får patienten aldrig behandlas med karbamazepin igen.

Farmakogenomik
Det finns allt fler belägg för betydelsen av olika HLA alleler i predisponerade patienter för immunmedierade biverkningar (se avsnitt Dosering).

*Allel HLA-B*1502 – i hankinesisk, thailändsk och andra asiatiska populationer*
HLA-B*1502 hos individer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den svåra hudreaktionen Stevens-Johnson syndrom (SJS) vid behandling med karbamazepin. Frekvensen av allelen HLA-B*1502 varierar från 2 till 12 % i hankinesiska populationer och är cirka 8 % i thailändska populationer. Om möjligt bör dessa individer screenas för denna allel innan man börjar behandlingen med karbamazepin (se avsnitt Dosering). Om individen visar positivt testresultat, bör inte behandlingen med karbamazepin påbörjas om det finns något annat terapeutiskt alternativ. Patienter som testas negativt för HLA-B*1502 har låg risk att drabbas av SJS, men reaktionen kan fortfarande mycket sällsynt förekomma.

Det finns vissa uppgifter som tyder på en ökad risk för allvarliga karbamazepin-associerade TEN/SJS i andra asiatiska populationer.

På grund av frekvensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15% i Filippinerna och i Malaysia) kan genetisk testning på riskgrupper för förekomst av HLA-B*1502 övervägas. Allelfrekvenser om upp till cirka 2% till 6% har rapporterats i Korea respektive Indien.

Frekvensen av allelen HLA-B*1502 är försumbar i t.ex. populationer av europeisk härkomst, flertalet afrikanska populationer, latinamerikaner och japaner (mindre än 1%).

Allelfrekvenserna som anges här representerar procentandelen av kromosomerna hos den specificerade populationen som bär på aktuell allel, vilket innebär att procentandelen av patienterna som bär på en kopia av allelen på åtminstone en av sina två kromosomer (dvs. ”bärarfrekvensen”) är nästan dubbelt så hög som allelfrekvensen. Därför är procentandelen av patienterna som kan ha denna risk nästan dubbelt så hög som allelfrekvensen.

*Allel HLA-A*3101 – Europeisk härkomst och japansk population*
Det finns vissa uppgifter som tyder på att HLA-A*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepin-inducerade hudbiverkningar hos individer med europeisk härkomst och japaner. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS), samt de mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulösa utslag (se avsnitt Biverkningar).

Frekvensen av allelen HLA-A*3101 varierar brett mellan etniska populationer. Allel HLA-A*3101 har en frekvens på 2 till 5% i europeiska populationer och omkring 10% i den japanska populationen.

Allelfrekvenserna som anges här representerar procentandelen av kromosomerna hos den specificerade populationen som bär på aktuell allel, vilket innebär att procentandelen av patienterna som bär på en kopia av allelen på åtminstone en av sina två kromosomer (dvs. ”bärarfrekvensen”) är nästan dubbelt så hög som allelfrekvensen. Därför är procentandelen av patienterna som kan ha denna risk nästan dubbelt så hög som allelfrekvensen.

Förekomsten av allel HLA-A*3101 kan öka risken för karbamazepin-inducerade hudreaktioner (vanligtvis mindre allvarliga) från 5,0 % i den genomsnittliga populationen till 26,0 % bland individer med europeisk härkomst. Dess frånvaro kan däremot minska risken från 5,0 % till 3,8 %.

Det finns otillräckliga data som stöder en rekommendation för screening av HLA-A*3101 innan behandling med karbamazepin påbörjas.

Om patienter av europeiskt eller japanskt ursprung visar sig bära på allel HLA-A*3101 kan användningen av karbamazepin övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

Andra hudreaktioner
Eftersom det kan vara svårt att differentiera tidiga tecken på mer allvarliga hudreaktioner från milda övergående reaktioner bör patienterna hållas under noggrann övervakning om hudreaktioner inträffar. Om hudreaktionen förvärras under fortsatt användning bör omedelbart utsättande av läkemedlet övervägas.

HLA-A*3101 allelen har visats vara associerad med mindre allvarliga hudreaktioner av karbamazepin och kan förutsäga risken för dessa reaktioner av karbamazepin, såsom överkänslighetssyndrom förknippat med antikonvulsiva eller icke allvarliga hudutslag (makulopapulöst utslag). HLA-B*1502 allelen har dock ej visats förutsäga risken för dessa hudreaktioner.

Hyponatremi
Hyponatremi kan inträffa med karbamazepin. Hos patienter med tidigare njuråkommor associerade med låga natriumnivåer eller hos patienter som samtidigt behandlas med natriumsänkande läkemedel (t ex diuretika, läkemedel associerade med inadekvat ADH-sekretion) bör serum-natrium nivåerna mätas innan behandling med karbamazepin påbörjas. Därefter bör natriumnivån i serum mätas efter ungefär två veckor och därefter en gång i månaden under de tre första månaderna av behandlingen eller vid kliniskt behov. Dessa riskfaktorer kan gälla framför allt äldre patienter. Om hyponatremi observeras är det viktigt att begränsa vätskeintaget, när det är kliniskt indicerat.

Hypotyreos
Karbamazepin kan minska serumkoncentrationer av tyreoideahormoner via enzyminduktion vilket kräver en dosökning av tyreoideahormoner för patienter med hypotyreos. Därför rekommenderas övervakning av sköldkörtelfunktionen för justering av dosen av tyreoideahormoner.

Självmordsbeteende
Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med

antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för karbamazepin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Fertila kvinnor
Karbamazepin kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt Graviditet).

Karbamazepin ska inte ges till fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.
Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret om de tar karbamazepin under graviditeten.

Innan behandling med karbamazepin påbörjas hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin leda till utebliven terapeutisk

effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt Interaktioner och Graviditet).

Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt Graviditet).

Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar karbamazepin.

Antikolinerga effekter
Eftersom Tegretol kan medföra muntorrhet, bör noggrann munhygien iakttagas (tandborstning med fluortandkräm 2 gånger dagligen).

Överkänslighet
Omedelbara överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem och anafylaxi har rapporterats i mycket sällsynta fall. (Se avsnitt Biverkningar).

Tegretol kan utlösa överkänslighetsreaktioner inklusive läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), en fördröjd överkänslighet av multi-organ karaktär med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala levervärden och destruktion av intrahepatiska gallvägar som kan inträffa i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon). (Se avsnitt Biverkningar). HLA-A*3101 allelen har visats vara

associerad med uppkomst av överkänslighetssyndrom inklusive makulopapulöst utslag. Patienter som uppvisat överkänslighetsreaktioner efter intag av karbamazepin bör informeras om att cirka 25-30% av dessa patienter kan uppleva överkänslighetsreaktioner med oxkarbazepin. Enstaka fall talar för att korsöverkänslighet även kan förekomma mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin och fenobarbital).

Generellt gäller att Tegretol omedelbart ska utsättas om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner uppkommer.

Interaktioner
Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare eller hämmare av epoxidhydrolas med karbamazepin kan inducera biverkningar (respektive öka karbamazepin eller karbamazepin-10,11-epoxid plasmakoncentrationer). Doseringen av Tegretol/Tegretol Retard ska därför anpassas och/eller plasmakoncentrationerna ska följas upp.

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare med karbamazepin kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin och dess terapevtiska effekt, medan utsättning av en CYP3A4-inducerare kan öka plasmakoncentrationen av karbamazepin. Doseringen av Tegretol/Tegretol Retard kan därför behöva anpassas.

Karbamazepin är en potent inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer varför plasmakoncentrationen och därmed den kliniska effekten kan minskas för samadministrerade läkemedel. Monitorering av effekt eller plasmakoncentrationer av samadministrerade läkemedel rekommenderas de första veckorna efter insättning av

karbamazepin liksom vid utsättande av karbamazepin. Se avsnitt Interaktioner.

Kombination med midazolam bör undvikas.

Samtidig användning av karbamazepin och direktverkande orala antikoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) medför pga reducerad klinisk effekt av direktverkande orala antikoagulantia en risk för trombos. Om samtidig användning är nödvändigt rekommenderas därför noggrann övervakning av tecken och symtom på trombos. Se avsnitt Interaktioner.

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska informeras om att samtidig användning av Tegretol/Tegretol Retard med hormonella preventivmedel kan medföra att preventivmedel av denna typ blir ineffektiva (se avsnitt Interaktioner samt 4.6). Alternativa icke-hormonella preventivmetoder rekommenderas vid behandling med Tegretol/Tegretol Retard.

Fall
Behandling med Tegretol har förknippats med ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion och sedering (se avsnitt Biverkningar) som kan leda till fall med risk för frakturer eller andra skador. För patienter med sjukdomar, tillstånd eller läkemedel som kan förvärra dessa effekter, bör en fullständig riskbedömning för fall regelbundet övervägas för patienter som står på långtidsbehandling med Tegretol.

Hjälpämnen med känd effekt
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per tablett/depottablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan ge kan ge magbesvär och diarré.

Interaktioner

Karbamazepin interagerar med många läkemedel, och försiktighet bör alltid iakttas när karbamazepin kombineras med andra läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Användning av Tegretol rekommenderas inte i kombination med monoaminooxidas-hämmare (MAO-hämmare). Innan Tegretol ges bör minst 14 dagar efter utsättning av MAO-hämmare förflyta, eller längre om den kliniska situationen tillåter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig användning av karbamazepin och isoniazid har rapporterats öka den isoniazidinducerade levertoxiciteten.

Kombinerad användning av karbamazepin, litium samt metoklopramid samt karbamazepin och neuroleptika (haloperidol, tioridazin) kan resultera till ökade neurologiska biverkningar (med den senare kombinationen även i närvaro av terapeutiska plasmanivåer).

Samtidig medicinering med karbamazepin och vissa diuretika (hydroklorotiazid, furosemid) kan leda till symtomatisk hyponatremi.

Karbamazepin kan motverka effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex pankuron), vars dosering kan behöva ökas. Patienter ska följas upp noggrant angående en snabbare återhämtning än väntat från nervblockaden.

I likhet med andra psykoaktiva läkemedel kan karbamazepin ge nedsatt alkoholtolerans.

Samtidig användning av karbamazepin och levetiracetam har rapporterats öka den karbamazepininducerade toxiciteten.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på karbamazepins farmakokinetik

Karbamazepin metaboliseras av CYP3A4 till den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid, vilken sedan metaboliseras vidare av enzymet epoxidhydrolas. Läkemedel som hämmar dessa enzym kan orsaka förhöjda nivåer av karbamazepin respektive aktiv metabolit. Läkemedel som inducerar dessa enzym kan på motsvarande sätt ge minskade nivåer av karbamazepin eller metabolit. På samma sätt kan utsättning av läkemedel som inducerar dessa enzym resultera i minskad nedbrytning av karbamazepin och därmed ökad plasmanivå. Flera läkemedel kan på dessa sätt interagera med karbamazepin. Därför rekommenderas att serumnivåerna av karbamazepin kontrolleras efter in- och utsättande av annat läkemedel. Om mekanismen för interaktionen är enzyminduktion bör serumnivåerna av karbamazepin följas under 2 veckor efter in- eller utsättning.

Karbamazepin inducerar flertalet läkemedelsmetaboliserande enzym och transportörer t.ex. CYP3A, CYP2C8, 9 och 19, CYP2B6, UGT:er (glukuronidering) och transportproteinet p-glykoprotein

(Pgp). Därför kan samtidig behandling med karbamazepin öka nedbrytningen av det stora antal läkemedel vars metabolism katalyseras av dessa enzym. Plasmanivåerna av sådana läkemedel kan därmed reduceras med minskad eller utebliven effekt som följd. En induktion av Pgp kan leda till sänkta plasmanivåer och minskad distribution av läkemedel som transporteras av detta protein t.ex. digoxin, fexofenadin, dabigatranetexilat och sofosbuvir. Den inducerande effekten av karbamazepin når sitt maximum efter ca 2 veckors behandling med karbamazepin och kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling.

För detaljerad information rörande dessa interaktioner se nedan samt produktinformationen för det samtidigt administrerade läkemedlet och dess behandlingsrekommendationer gällande sambehandling med inducerare.

Samtidig användning av karbamazepin och direktverkande orala antikoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) kan leda till minskade plasmakoncentrationer av direktverkande orala antikoagulantia vilket medför en risk för trombos. Om samtidig användning är nödvändigt rekommenderas därför noggrann övervakning av tecken och symtom på trombos.

Risken för leverskada kan vara förhöjd vid samtidig administrering av karbamazepin och paracetamol i hög dos.

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av karbamazepin
Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin kan resultera i biverkningar (t ex yrsel, sömnighet, ataxi, diplopi) ska doseringen av karbamazepin anpassas och/eller plasmakoncentrationerna följas upp när läkemedel som kan öka

plasmakoncentrationerna av karbamazepin sätts in. Exempel på sådana läkemedel är:

Analgetika, anti-inflammatoriska medel: dextropropoxifen, ibuprofen.
Androgener: danazol.
Antibiotika: makrolider (t ex erytromycin, troleandomycin, josamycin, klaritromycin, ciprofloxacin).
Antidepressiva: desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, paroxetin, trazodon, viloxazin.
Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin.
Antimykotika: azoler (itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Alternativa antikonvulsiva kan rekommenderas till patienter som behandlas med vorikonazol eller itrakonazol.
Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol.
Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil.
Karbanhydrashämmare: acetazolamid.
Neuroleptika: olanzapin.
Spasmolytika: oxybutynin och dantrolen.
Trombocytaggregationshämmande medel: tiklopidin.
Virushämmande medel: proteashämmare för behandling av HIV (t ex ritonavir).
Andra interaktioner: grapefruktjuice, nikotinamid (hos vuxna endast i höga doser).

Danazol: Danazol kan hämma metabolismen av karbamazepin med förhöjda plasmahalter och intoxikationsrisk som följd såvida inte karbamazepindosen sänks. Om kombinationen måste användas ska plasmakoncentrationen av karbamazepin följas.

Dextropropoxifen: Dextropropoxifen kan hämma metabolismen av karbamazepin, vars halter i plasma bör följas vid kombinationsterapi. Allvarliga toxiska effekter av karbamazepin har beskrivits vid kombinationsbehandling med dextropropoxifen. Kombinationen bör undvikas.

Erytromycin: Erytromycinbehandling resulterar i att karbamazepinclearance minskar med cirka 20 % med ökade plasmahalter som följd. Symtom på karbamazepintoxicitet har rapporterats där insättning av erytromycin resulterat i att plasmakoncentrationen av karbamazepin stigit till toxiska nivåer.

Nefazodon: Ett fall har beskrivits där behandling med nefazodon utlöst toxiska effekter av karbamazepin. Det skulle kunna röra sig om hämmad metabolism av karbamazepin som delvis metaboliseras av CYP3A4. Vid samtidig behandling med de två medlen bör plasmakoncentrationen av karbamazepin följas.

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid

Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid kan resultera i biverkningar (t ex yrsel, sömnighet, ataxi, diplopi) ska doseringen av karbamazepin anpassas och/eller plasmakoncentrationerna följas upp, när läkemedel som kan öka plasmakoncentrationerna av karbamazepin sätts in. Exempel på sådana läkemedel är:

Loxapin, quetiapin, primidon, progabid, valproinsyra, valnoktamid, valpromid och brivaracetam.

Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin

Vid ut- och insättning av nedanstående läkemedel kan en anpassning av karbamazepindosen vara nödvändig. Monitorering av serumkoncentrationen rekommenderas under de första veckorna efter in- och utsättning.

Antiepileptika: felbamat, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning eller subterapevtiska koncentrationer av karbamazepin rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationen för både fenytoin och karbamazepin) och fosfenytoin, primidon samt möjligen klonazepam.
Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin, aminofyllin.
Tuberkulosmedel: rifampicin.

Andra interaktioner: johannesört (*Hypericum perforatum*), efavirenz, nevirapin, pioglitazon, troglitazon.

Johannesört: Serumnivåerna av karbamazepin kan minska vid samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatu*m). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym. Naturläkemedel som innehåller johannesört bör därför inte kombineras med karbamazepin. Den inducerande effekten kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. Om en patient redan tar johannesört, ska karbamazepinnivåerna kontrolleras, innan behandling med johannesört avslutas samt vid byte av produkt innehållande

johannesört. Karbamazepinnivåerna kan öka efter avslutad behandling med johannesört. Karbamazepindosen kan därför behöva justeras.

Läkemedel vars farmakokinetik påverkas av karbamazepin
Karbamazepin kan genom sin inducerande effekt på metaboliserande enzym och transportproteinet P-gp ge kraftigt reducerade plasmakoncentrationer av ett stort antal läkemedel. Monitorering av effekt eller plasmakoncentrationer av samadministrerade läkemedel rekommenderas de första veckorna efter insättning av karbamazepin liksom vid utsättande av karbamazepin.
En dosjustering kan krävas för ett flertal läkemedel. *Nedan följer en lista med exempel på sådana läkemedel. Observera att listan inte inkluderar alla påverkade läkemedel. För mer information rörande hur individuella läkemedel påverkas av induktion se också produktinformationen för det samtidigt administrerade läkemedlet.*

Analgetika, anti-inflammatoriska medel: buprenorfin, metadon, paracetamol (långtidsadministrering av karbamazepin och paracetamol kan vara associerat med levertoxicitet), fenazon (antipyrin), tramadol.
Antibiotika: doxycyklin, rifabutin.
Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, tricykliskt antidepressiva (t ex imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin) (Se också Farmakodynamiska interaktioner).
Anthelmintika: prazikvantel, albendazol.
Antiemetika: ondansetron, aprepitant.
Antiepileptika: klobazam, klonazepam, etosuximid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin,

topiramat, valproinsyra, zonisamid, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning eller subterapevtiska koncentrationer av karbamazepin rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationen för både fenytoin och karbamazepin).
Antikoagulantia: orala antikoagulantia (t ex warfarin, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban). Om samtidig användning är nödvändigt rekommenderas noggrann övervakning av tecken och symtom på trombos.
Antikonceptionella medel: hormonell antikonception (alternativa antikonceptionella metoder bör övervägas).
Antimykotika: itrakonazol, vorikonazol. Alternativa antikonvulsiva kan rekommenderas till patienter som behandlas med vorikonazol eller itrakonazol.
Antineoplastika: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.
Anxiolytika: alprazolam, midazolam.
Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin.
Immunsuppressiva medel: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.
Kardiovaskulära medel: felodipin, nimodipin, digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, ivabradin.
Kortikosteroider (t ex prednisolon, dexametason).
Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.
Neuroleptika: klozapin, haloperidol, bromperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.
Tyreoideahormoner: levotyroxin.
Virushämmande medel: proteashämmare för behandling av HIV (t ex indinavir, ritonavir och saquinavir).

Amitriptylin: Vid samtidig behandling med karbamazepin induceras metabolismen av amitriptylin med sänkta halter av såväl amitriptylin som nortriptylin till följd. Vid kombinationsbehandling

rekommenderas därför koncentrationsbestämning av amitriptylin-nortriptylin.

Doxycyklin: Långtidsbehandling med karbamazepin förkortar doxycyklins halveringstid i plasma, vilket kan medföra att terapeutisk koncentration av doxycyklin inte upprätthålls under 24 timmar. Doxycyklin bör därför ges 2 gånger per dag i dessa fall.

Fenytoin: Karbamazepin och fenytoin kan inducera varandras metabolism.

Imipramin: Karbamazepin inducerar metabolismen av imipramin vilket resulterar i sjunkande plasmakoncentrationer av såväl imipramin som dess aktiva metabolit desmetylimipramin. Omvänt kan vid utsättning av karbamazepinhalterna av imipramin och dess metabolit öka. Vid kombinationsbehandling bör plasmakoncentrationen av båda medlen kontrolleras.

Ivabradin: Karbamazepin har medfört en ca 80 %-ig minskning av ivabradinexponering med risk för utebliven effekt av ivabradin som följd. Mekanismen är sannolikt induktion av CYP3A.

Lamotrigin: Efter insättning av lamotrigin till vuxna patienter som redan behandlades med karbamazepin i höga doser (1,2-2,8 g/dag) steg koncentrationen av epoxidmetaboliten med cirka 45 %. Denna kinetiska interaktion har ej bekräftats i andra studier där dock den använda dosen av karbamazepin ej angivits. Lamotrigin har ingen effekt på kinetiken av en engångsdos av karbamazepinepoxid. Vid kombinationsbehandling tycks risker för biverkningar såsom yrsel och dubbelseende öka, men detta kan vara resultatet av additiva farmakodynamiska effekter. I ett stort patientmaterial omfattande

302 patienter var plasmakoncentrationen av lamotrigin signifikant lägre (50-70 %) hos dem som behandlades med karbamazepin jämfört med kontroller.

Metadon: Vid underhållsbehandling med metadon kan samtidig behandling med karbamazepin inducera metabolismen av metadon , vilket leder till sänkta plasmahalter av metadon och eventuellt abstinenssymtom. Vid samtidig behandling med de två medlen rekommenderas koncentrationsbestämning av metadon i plasma före eventuell dosökning.

Midazolam: Patienter med epilepsi behandlade med karbamazepin fick en drygt 90 %-ig sänkning av en oral engångsdos av midazolam jämfört med en kontrollgrupp. Mekanismen är sannolikt induktion av CYP3A. Samtidigt sågs kraftigt reducerade effekter av midazolam. Denna kombination bör undvikas.

Nimodipin: Hos patienter behandlade med antiepileptika är ytan under plasmakoncentrations-kurvan efter 60 mg nimodipin oralt sänkt upp till 7-faldigt, sannolikt p.g.a. inducerad metabolism. Dosökning kan vara nödvändig för klinisk effekt.

Nortriptylin: Vid samtidig behandling med karbamazepin induceras metabolismen av nortriptylin med sänkta plasmakoncentrationer som följd. Vid kombinationsterapi rekommenderas därför koncentrationsbestämning av nortriptylin.

Ondansetron: Hos patienter behandlade med karbamazepin är oralt clearance av ondansetron ökat 4-5 gånger, vilket innebär starkt ökat dosbehov.

Risperidon: Karbamazepin inducerar metabolismen av risperidon med sänkta plasmahalter av såväl moderföreningen som dess aktiva metabolit, 9-hydroxyrisperidon.

Simvastatin: Karbamazepin har medfört en ca 75%-ig minskning av simvastatin- eller simvastatinsyraexponering med risk för utebliven effekt av simvastatin som följd. Kombinationen bör därför antingen undvikas eller simvastatindosen justeras. Mekanismen är sannolikt induktion av CYP3A.

Topiramat: Vid samtidig behandling med karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramat, sannolikt p.g.a. inducerad metabolism. Denna metaboliska interaktion torde motverkas av att den antiepileptiska effekten av medlen är additiv, men dosjustering av topiramat kan bli aktuell.

Valproinsyra: Karbamazepin ökar metabolismen av valproat genom enzyminduktion. När karbamazepin utsätts efter kombinationsbehandling med valproat kan plasmakoncentrationen av valproat stiga eftersom induktionen av dess metabolism upphör. Valproinsyra å sin sida hämmar enzymet epoxidhydrolas, som metaboliserar karbamazepins aktiva metabolit karbamazepinepoxid. Detta leder till ökade halter av epoxiden i plasma.
Interferens med serologiska tester
Karbamazepin kan leda till falskt positiva perfenazinkoncentrationer vid HPLC-analys på grund av interferens.

Karbamazepin och 10,11-epoxid-metaboliten kan leda till falskt positiva koncentrationer av tricykliska antidepressiva vid fluorescenspolariserande immunoassay.

Graviditet

Risk förknippad med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet.

För alla antiepileptika har det visats att förekomsten av missbildningar hos avkomman från kvinnor behandlade för epilepsi är två till tre gånger högre än de cirka 3 % som förekommer i den allmänna populationen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar noterats med polyterapi, men huruvida behandlingen och/eller sjukdomen är ansvariga har inte kunnat utvärderas. Risken för missbildningar efter exponering för karbamazepin som polyterapi kan variera beroende på vilka specifika läkemedel som använts och kan vara högre vid polyterapikombinationer som inkluderar valproat.

Alla fertila kvinnor som får antiepileptisk behandling, och särskilt kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida, ska ges rådgivning av specialistläkare om potentiella risker för foster vilka kan orsakas av både epileptiska anfall och antiepileptisk behandling. Plötsligt avbruten antiepileptisk behandling ska undvikas eftersom detta kan leda till epileptiska anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi är att föredra vid behandling av epilepsi under graviditet när så är möjligt, eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptiska läkemedel som läkemedlet kombineras med.

Risker förknippade med karbamazepin

Karbamazepin passerar placenta hos människa. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människor är exponeringen för karbamazepin under graviditeten förknippad med en 2-3 gånger högre frekvens av allvarliga missbildningar än i den allmänna populationen, som ligger på 2-3 %. Missbildningar såsom neuralrörsdefekter (spina bifida), kraniofaciala defekter såsom läpp-gomspalt, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi, fingerhypoplasi och andra avvikelser i olika system i kroppen har rapporterats hos barn till kvinnor som tagit karbamazepin under graviditeten. Särskild fosterdiagnostik avseende sådana missbildningar rekommenderas. Utvecklingsneurologiska störningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi som tagit karbamazepin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för karbamazepin under graviditeten är motstridiga och en risk kan inte uteslutas.

Karbamazepin ska inte användas under graviditet om inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om, och förstå riskerna, med att ta karbamazepin under graviditet.

Det finns uppgifter som tyder på att risken för missbildning med karbamazepin kan vara dosberoende. Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, ska lägsta effektiva dos av karbamazepin användas och monoterapi eftersträvas, dessutom rekommenderas övervakning av

plasmanivåerna. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av behandlingsintervallet 4–12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls.

Vissa antiepileptiska läkemedel, såsom karbamazepin, har rapporterats minska folatnivåerna i serum. Denna brist kan bidra till den ökade incidensen av medfödda missbildningar hos barn till behandlade kvinnor med epilepsi. Tillskott av folsyra rekommenderas före och under graviditet. För att förebygga blödningsrubbningar hos barnet har det också rekommenderats att vitamin K1 ges till modern under graviditetens sista veckor och till det nyfödda barnet.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel. Om en kvinna blir gravid medan hon tar karbamazepin ska hon remitteras till en specialistläkare för omprövning av behandlingen med karbamazepin och övervägande av andra behandlingsalternativ.

I några fall har kramper och/eller andningsdepression rapporterats hos nyfödda vars mödrar behandlats med karbamazepin, i vissa fall tillsammans med andra antiepileptika. Det har även rapporterats några fall med kräkning, diarré och/eller minskat intag av modersmjölk hos nyfödda. Dessa symtom kan tyda på en utsättningsreaktion hos barnet.

Med beaktande av ovanstående data:

- Tegretol ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt (om fördelen för modern klart uppväger

den potentiella risken för fostret). Om kvinnor som behandlas med Tegretol blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas igen. Minsta effektiva dos ska ges och monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt, åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av det terapevtiska intervallet 4-12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls. Det finns uppgifter som tyder på att risken för missbildning med karbamazepin kan vara dosberoende, dvs. vid en dos <400 mg per dag var frekvensen av missbildningar lägre än vid högre doser av karbamazepin.

- Patienter bör upplysas om den ökade risken för missbildningar och även erbjudas fosterdiagnostik.
- Under graviditet ska inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret

Fertila kvinnor

Karbamazepin ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte potentiell nytta bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå risken för potentiella fosterskador om karbamazepin tas under graviditet, och därmed vikten av att planera en eventuell graviditet. Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med karbamazepin påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin orsaka utebliven terapeutisk

effekt av hormonella preventivmedel (se avsnitt Interaktioner). Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder. Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

Amning

Karbamazepin passerar över i modersmjölk. Fördelarna med amning ska vägas mot risken för biverkningar hos barnet. Några fall med kräkning, diarré och/eller minskat intag av modersmjölk eller kolestatisk hepatit har rapporterats hos ammade barn vars mödrar behandlas med Tegretol. Om man väljer att amma under pågående Tegretolbehandling bör barnet observeras för möjliga biverkningar såsom somnolens, gastrointestinala besvär, hudutslag och gulsot.

Fertilitet

Det finns enstaka rapporter om försämrad manlig fertilitet och/eller störning av spermatogenesen.

Trafik

Patientens förmåga att reagera kan försämras av det medicinska tillståndet som leder till kramper samt biverkningar inklusive yrsel, dåsighet, ataxi, diplopi, nedsatt ackommodation och dimsyn som rapporterats med Tegretol, särskilt i början av behandlingen eller i samband med dosjusteringar. Patienter ska därför iaktta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Trötthet, yrsel, ataxi, illamående och kräkningar förekommer ofta i början av behandlingen, särskilt hos äldre patienter eller vid en hög initialdos. Dessa biverkningar avklingar vanligen spontant efter några dagar eller efter dosreduktion.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar i kliniska studier och från spontanrapporter

Biverkningar (tabell 1) är förtecknade efter MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1:

Infektioner och infestationer	
Ingen känd frekvens:	Reaktivering av infektion med humant herpesvirus 6*
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili
Mindre vanliga:	Leukocytos
Sällsynta:	Agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, megaloblastisk anemi, retikulocytos
Mycket sällsynta:	Röd blodkroppsaplasi

Ingen känd frekvens:	Benmärgssvikt*, anemi

Immunsystemet

Sällsynta:	Fördröjd överkänslighetsreaktion som innefattar flera organ med hudrodnad, vaskulit, lymfadenopati, störningar vilka efterliknar lymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepato-splenomegali, onormala levervärden och destruktion av intrahepatiska gallvägar. Dessa kan inträffa i olika kombinationer, också andra organ kan påverkas t ex njurar, bukspottkörtel, myokardiet samt kolon. SLE-liknande syndrom
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk reaktion
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, hypogamma globulinemi

Endokrina systemet

Sällsynta:	Gynekomasti, galaktorré

Metabolism och nutrition

Vanliga:	Hyponatremi (vätskeretention), nedsatt aptit
Sällsynta:	Folatbrist, vattenintoxikation (SIADH), akut porfyri (akut intermittent porfyri)

Ingen känd frekvens:	Akut porfyri (porfyria variegata), icke-akut porfyri (porfyria cutanea tarda), hyperammonemi
Psykiska störningar	
Sällsynta:	Hallucinationer, depression, aggressivitet, agitation, rastlöshet, konfusion och aktivering av psykotiska symtom, oro
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Ataxi, yrsel
Vanliga:	Diplopi
Mindre vanliga:	Huvudvärk, ofrivilliga rörelser (tremor, dystonier, tics), nystagmus, dyskinesi
Sällsynta:	Ögonmotilitetsstörning, dysartri, perifera neuropatier, parestesier, muskelsvaghet, aseptisk meningit med myoklonus och perifer eosinofili
Mycket sällsynta:	Malignt neuroleptikasyndrom
Ingen känd frekvens:	Sedering*, minnesförsämring*
Ögon	
Vanliga:	Ackommodationsstörningar
Sällsynta:	Linsgrumling, konjunktivit

Öron och balansorgan

Sällsynta:	Tinnitus, hyperakusi
Mycket sällsynta:	Hypoakusi, förändrad tonuppfattning

Hjärtat

Sällsynta:	Hjärtpåverkan (AV-block, bradykardi), hjärtsvikt, förvärrad koronarischemi

Blodkärl

Sällsynta:	Hypertension eller hypotension, tromboemboliska komplikationer (t ex lungemboli), tromboflebit

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta:	Pulmonella överkänslighetsreaktioner

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
Vanliga:	Muntorrhet
Mindre vanliga:	Diarré, obstipation
Sällsynta:	Buksmärtor, dysgeusi, glossit, stomatit
Mycket sällsynta:	Pankreatit
Ingen känd frekvens:	Kolit*

Lever och gallvägar

Sällsynta:	Hepatit, destruktion av intrahepatiska gallvägar
Mycket sällsynta:	Leversvikt

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Urtikaria, hudutslag
Sällsynta:	Exfoliativ dermatit, fotosensibilitet, erythema multiforme, erythema nodosum, pigmenteringsstörning, purpura, klåda, acne, svettningar, alopeci, hirsutism
Mycket sällsynta:	Angioödem, allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), Stevens-Johnsons syndrom#, toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Ingen känd frekvens:	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, likenoid keratos*, onykomades (förlust av naglar)*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta:	Osteomalaci efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, ledvärk, muskelvärk, muskelkramper
Ingen känd frekvens:	

	Osteoporos efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, fraktur*
Njurar och urinvägar	
Sällsynta:	Tubulointerstitiell nefrit, proteinuri, kreatininstegring, njurinsufficiens, hematuri, oliguri, pollakisuri, urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta:	Sexuell funktionsnedsättning
Ingen känd frekvens:	Störning av spermatogenesen (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Sällsynta:	Feber
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Förhöjt gamma-GT
Vanliga:	Höjning av alkaliska fosfataser i blodet, förhöjda transaminaser
Sällsynta:	

	Laborationsmässig bild som vid hypotyreos
Mycket sällsynta:	Förhöjda nivåer av kolesterol i blodet, förhöjda nivåer av HDL-kolesterol samt förhöjda nivåer av triglycerider i blodet, ökning av prolaktin i blodet
Ingen känd frekvens:	Ökat intraokulärt tryck, sänkt bentäthet*

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens:	Fall* (förknippade med Tegretolbehandlingsinducerad ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion, sedering) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Även rapporterat som sällsynt i vissa asiatiska länder. Se även avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet.

<u>* Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen</u>

Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna frekvensen på ett tillförlitligt sätt varför de klassificeras som ingen känd frekvens.

<u>Beskrivning av vissa biverkningar</u>

Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på

långtidsbehandling med Tegretol. Mekanismen, genom vilken Tegretol påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.

Det finns ökad bevisning angående associationen av genetiska markörer och förekomsten av hudbiverkningar såsom SJS, TEN, DRESS, AGEP och makulopapulösa utslag. Hos japanska och europeiska patienter har dessa biverkningar rapporterats som associerade med användningen av karbamazepin och närvaron av allelen HLA-A*3101. En annan markör, HLA-B*1502 har påvisats vara starkt relaterat till SJS och TEN bland individer med hankinesiskt, thailändskt och vissa andra asiatiska ursprung (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet för ytterligare information).

Överdosering

Kliniska tecken och symtom

De kliniska tecken och symtom som tyder på överdosering involverar vanligen centrala nervsystemet, hjärta/kärl, andningsorganen samt de biverkningar som anges under avsnitt Biverkningar Biverkningar.

CNS: CNS depression, konfusion, sänkt medvetandegrad, slöhet, agitation, hallucination, koma, dimsyn, sluddrigt tal, dysartri, nystagmus, ataxi dyskinesi, initialt hyperreflexi, senare hyporeflexi, konvulsioner, psykomotoriska störningar, myokloni, hypotermi, mydriasis, dystoni, oro, kranialnervspareser.

Andningsorganen: Andningsdepression, lungödem.

Hjärta/kärl: Takykardi, hypotension, ibland hypertension, ledningsstörningar med ett ökat QRS komplex, synkope i samband med hjärtstillestånd, hjärtsvikt, arytmier, AV-block, förlängd QT-tid.

Magtarmkanalen: Illamående, kräkning, försenad magsäckstömning, minskad tarmrörlighet, pankreatit.

Leverfunktionen: Leverpåverkan.
Njurfunktionen: Urinretention, oliguri eller anuri, vätskeretention, vattenintoxikation beroende på ADH-liknande effekt av karbamazepin.
Muskuloskeletala systemet: Rabdomyolys.
Blodet: Hemolys.
Laboratorievärden: Hyponatremi, eventuellt metabolisk acidos, eventuellt hyperglycemi, ökad muskelkreatinfosfokinas, hypokalemi, hyperammonemi.

Behandling
Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är initialt beroende på patientens kliniska tillstånd och patienten bör föras till sjukhus. Plasmakoncentrationen bör kontrolleras för att bekräfta karbamazepinförgiftning och bestämning av överdosens storlek. Ventrikeltömning, magsäcksköljning, samt administration av aktivt kol. Fördröjd ventrikeltömning kan resultera i försenad absorption av karbamazepin, vilket kan leda till återfall under återhämtningsfasen av förgiftningen. Understödjande medicinsk behandling på intensivvårdsavdelning med hjärtövervakning och noggrann korrigering av rubbad elektrolytbalans.

Särskilda rekommendationer
Hypotension: administrera dopamin eller dobutamin i.v.
Störningar av hjärtrytmen: hanteras på individuell basis.
Konvulsioner: ge en benzodiazepin (t ex diazepam) eller något annat antiepileptikum, t ex fenemal (med försiktighet på grund av ökad andningsdepression) eller paraldehyd.
Hyponatremi (vattenintoxikation): Vätskerestriktion och långsam och försiktig i.v. infusion av 0,9 % natriumklorid. Dessa åtgärder kan vara av värde för att förhindra hjärnskador.

Hemoperfusion med aktivt kol har rekommenderats. Forcerad diures, hemodialys och peritonealdialys har rapporterats vara utan effekt. Hemodialys är den effektiva behandlingsformen vid överdosering med karbamazepin. Man bör räkna med återfall samt förvärrad symtomatologi på andra och tredje dagen efter överdosen på grund av fördröjd absorption.

Farmakodynamik

Den aktiva substansen i Tegretol och Tegretol Retard, karbamazepin, har kemisk släktskap med tricykliska antidepressiva . Verkningsmekanismen hos karbamazepin är inte helt klarlagd. Den antikonvulsiva effekten torde åtminstone delvis bero på excitabilitetsminskning och en synaptisk blockering huvudsakligen genom förhindrande av repetitiva urladdningar och minskning av det posttetaniska potentieringsfenomenet. Tegretol förhindrar paroxysmala smärtattacker vid trigeminusneuralgi. Vid alkoholabstinens och vid epilepsi höjer Tegretol den sänkta kramptröskeln och minskar därmed risken för kramper samt lindrar abstinenssymtom.

Farmakokinetik

Absorption

Karbamazepin tabletter och depottabletter absorberas relativt långsamt. Absorptionen är i det närmaste fullständig. Jämfört med konventionella tabletter är biotillgängligheten för depottabletterna 10-20 % lägre. Den maximala plasmakoncentrationen nås med karbamazepin tabletter och depottabletter efter 4-24 timmar. Maximal plasmakoncentration efter depottabletter är ca 25 % lägre än för tabletter vid samma dos. Den lägsta plasmakoncentrationen avviker inte nämnvärt mellan konventionella tabletter och depottabletter. På grund av depåeffekt upprätthålls en terapeutisk

plasmakoncentration vid dosering 2 gånger per dygn med Tegretol Retard. Samtidigt födointag kan hos vissa patienter ge snabbare och högre plasmakoncentration.

Distribution
Karbamazepin binds till 70-80 % till plasmaprotein. Hos ammande mödrar har karbamazepinnivåer motsvarande 25-60 % av plasmakoncentrationen uppmätts i modersmjölken. Karbamazepin passerar placentan. Koncentrationen av karbamazepin i saliv speglar den icke proteinbundna delen i plasma (20-30 %). Skenbar distributionsvolym är 0,8-1,9 l/kg.

Metabolism
Karbamazepin metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4. Den huvudsakliga farmakologiskt aktiva metaboliten är karbamazepin-10,11-epoxid. Hos människa utgörs den framför allt av transdiolderivatet av 10,11-epoxid. Epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid.

Eliminering
Vid engångsdosering är karbamazepins halveringstid i plasma ca 35 timmar. Vid långtidsbehandling kan halveringstiden förkortas till ca 16-24 timmar sannolikt beroende på enzyminduktion. Vid kombination med andra enzyminducerande antiepileptika kan halveringstiden ytterligare förkortas till 9-10 timmar.

Av given dos utsöndras ca 97 % som metaboliter, därav 72 % i urinen och 28 % i faeces. Endast 3 % av given dos utsöndras i urinen som oförändrat karbamazepin.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet efter enkel- och upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet
Hos råttor som under två år hade tillförts karbamazepin fann man en ökad incidens av hepatocellulära tumörer i honråttor och godartade testikeltumörer i hanråttor. Inget tyder dock på att dessa fynd har någon betydelse för terapevtisk användning av karbamazepin hos människa.

Reproduktionstoxicitet
Hos möss, råttor och kaniner ledde oral administrering av karbamazepin under organogenesen till ökad embryonal dödlighet vid doser som orsakade maternell toxicitet (över 200 mg/kg kroppsvikt dagligen, dvs. 10-20 gånger den vanliga humana dos en). Hos råttor fanns också vissa tecken på abort vid 300 mg/kg, samt tillväxthämning, återigen vid toxiska doser. I en studie med möss sågs defekter, främst dilatation av cerebrala ventriklarna från 40 mg/kg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Tegretol 100 mg: 1 tablett innehåller 100 mg karbamazepin
Tegretol 200 mg: 1 tablett innehåller 200 mg karbamazepin
Tegretol 400 mg: 1 tablett innehåller 400 mg karbamazepin
Tegretol Retard 200 mg: 1 depottablett innehåller 200 mg karbamazepin
Tegretol Retard 400 mg: 1 depottablett innehåller 400 mg karbamazepin

Hjälpämnen med känd effekt:

Tegretol Retard 200 mg: makrogolglycerolhydroxistearat 0,22 mg per depottablett
Tegretol Retard 400 mg: makrogolglycerolhydroxistearat 0,44 mg per depottablett

Förteckning över hjälpämnen

Tablett

Mikrokristallin cellulosa
Karmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri

Depottablett

Tablettkärna
Magnesiumstearat
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri
Etylcellulosa
Cetylalkohol
Natriumlaurilsulfat
Talk
Polyakrylat
Kroskarmellosnatrium
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering
Gul och röd järnoxid (E 172)
Makrogolglycerolhydroxistearat

Titandioxid (E 171)
Talk
Hypromellos

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Karbamazepin

Miljörisk: Användning av karbamazepin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Karbamazepin är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Karbamazepin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6} * A * (100 - R) = 1.37*10^{-6} * 4077.79 * 100 = 0.5587$ µg/L

Where:
A = 4077.7906 kg carbamazepine (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (method unknown) (Harada et al. 2008)*:*
NOEC 96 h (algal growth inhibition rate) = 0.5 mg/L
Crustacean:
Acute toxicity *(Daphnia magna)*
EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (Ciba-Geigy Crop Protection AG Project No.: 880059)
Chronic toxicity (*Cerodaphnia dubia)*
NOEC 7 days (reproduction) = 0.025 mg/L (AFNOR T90-376, 2000) (Ferrari et al. 2003)
Fish:
Acute toxicity (*Danio rerio,* zebra fish)
LC50 96 h (mortality) = 43.0 mg/L (OECD203) (Ciba-Geigy Crop Protection AG Project No.: 870093)
Chronic toxicity (*Danio rerio*, zebra fish)
NOEC 10 days (mortality) = 25.0 mg/L (Early life-stage toxicity study, ISO 12890) (Ferrari et al., 2003)
Other ecotoxicity data:
Bacterial respiration inhibition

EC_{50} 3h > 320.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Ciba-Geigy Project No.: 0048466)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (inhibition of emergence) = 0.625 mg/L (OECD 218) (Nentwig et al. 2004)

PNEC derivation:

PNEC = 2.5 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Cerodaphnia dubia* reproduction has been used to derive the PNEC for carbamazepine.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.5587 µg/L / 2.5 µg/L = 0.2235, i.e. PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase "Use of carbamazepine has been considered to result in low environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301E). (Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.: 811770)

Simulation studies:

DT_{50} (total system) = 328 days (OECD 308). (Löffler et al. 2005)

Justification of chosen degradation phrase:

Based on the fact that carbamazepine is not readily biodegradable and according to the pass criteria for OECD308 studies, carbamazepine can be classified as ‘Carbamazepine is potentially persistent.’

(DT50 for total system > 120 days)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log K_{ow} = 1.51 – 1.58 (OECD107) (Scheytt et al. 2005 and Mersmann, 2003)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log K_{ow} < 4, carbamazepine has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

After administration of a single oral dose of 400 mg carbamazepine, 72% is excreted in the urine and 28% in the faeces . In the urine, about 2% of the dose is recovered as unchanged drug and about 1% as the pharmacologically active 10,11-epoxide metabolite. (Novartis Core Data Sheet TEGRETOL® (carbamazepine))

PBT/vPvB assessment

Based on screening criteria, carbamazepine has low potential for bioaccumulation and can therefore not be considered a potential PBT or vPvB substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Harada A. et al, 2008, Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters. Water Science&Technology 58: 1541-1546

- Ciba-Geigy Crop Protection AG Project No.: 880059. (Full report and thus title and date not available anymore).
- Ferrari B. et al, 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated

wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. Ecotoxicology and Environmental Safety 55: 359–370

- Ciba-Geigy Crop Protection AG Project No.: 870093. (Full report and thus title and date not available anymore).
- Ciba-Geigy Project No.: 0048466. (Full report and thus title and date not available anymore).
- Nentwig et al 2004. Effects of pharmaceuticals on the aquatic invertebrates- the example of carbamazepine and clofibric acid. Im Kümmerer K (ed): Pharmaceuticals in the environment. 2nd Edition, pg. 195-208, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.: 811770. Final report: 25.10.1983. (Full report and thus title not available anymore).
- Löffler et al 2005. Environmental fateof pharmaceuticals in water/Sediment systems. Environmental Science & Technology 39: 5209-5218.
- Scheytt T. et al. 2005. 1-octanol./water partition coefficients of 5 pharmaceuticals from humna medical care. Water , Air and Soil Pollution 165: 3-11
- Mersmann P. 2003. Transport- and Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und -ungesättigten Zone,. PhD-thesis, Technical University Berlin
- Novartis Core Data Sheet TEGRETOL® (carbamazepine). Version 1.0. 21 March 2013.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Tegretol tablett (tryckförpackning): 2 år
Tegretol tablett (plastburk): 2 år
Tegretol Retard depottablett (tryckförpackning): 2 år
Tegretol Retard depottablett (plastburk): 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Tegretol tablett (tryckförpackning): Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tegretol Retard depottablett (tryckförpackning): Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tegretol tablett, Tegretol Retard depottablett (plastburk): Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Tegretol 100 mg: rund (Ø 7 mm), vit med skåra, märkt GEIGY och B/W.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tegretol 200 mg: rund (Ø 9,1 mm), vit med skåra, märkt CG och G/K.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tegretol 400 mg: avlång (17 mm), vit med skåra, märkt CG/CG och LR/LR.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Depottablett

Tegretol Retard 200 mg: avlång (12,2 mm), beige-orange med skåra, märkt C/G och H/C.
Depottabletten kan delas i två lika stora doser.

Tegretol Retard 400 mg: avlång (16,7 mm), brun-orange med skåra, märkt CG/CG och ENE/ENE
Depottabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

TEGRETOL®
Tablett 100 mg (7 mm, vita, märkta GEIGY och B/W, med skåra)
100 styck blister, 90:01, F
200 styck burk, 136:63, F
Tablett 200 mg (9,1 mm, vita, märkta CG och G/K, med skåra)
100 styck blister, 133:43, F
200 styck burk, 208:39, F
50 styck blister, *tillhandahålls ej*
200 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Tablett 400 mg (avlånga 17 mm, vita med skåra, märkta CG/CG och LR/LR)
100 styck blister, 194:76, F

200 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

TEGRETOL® RETARD

Depottablett 200 mg (beige-orange, avlånga 12,2 mm med skåra, märkta C/G och H/C)

200 styck blister, 247:89, F

200 styck burk, 247:89, F

50 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Depottablett 400 mg (brun-orange, avlånga 16,7 mm med skåra, märkta CG/CG och ENE/ENE)

200 styck blister, 433:19, F

200 styck burk, 433:19, F