

Trimonil retard

M R F

Desitin

Depottablett 400 mg

(vita, ovala 16,2 mm x 8,2 mm med skåra, tjocklek 5,5 mm)

Antiepileptikum

Aktiv substans:

Karbamazepin

ATC-kod:

N03AF01

Läkemedel från Desitin omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Trimonil retard depottablett 150 mg, 200 mg och 400 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-04.

Indikationer

- Epilepsi.
- Generaliserade toniska-kloniska anfall (grand mal). Partiella anfall.

- Trigeminusneuralgi.
- Alkoholabstinens.

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- överkänslig mot strukturellt närbesläktade läkemedel (exempelvis tricykliska antidepressiva)
- hepatisk porfyri, pågående eller i anamnesen (t.ex. akut intermittent porfyri, porfyria variegata, porfyria cutanea tarda)
- AV-block
- tidigare sjukdomstillstånd med benmärgssuppression. eller existerande benmärgsskada
- samtidig behandling med MAO-hämmare (se även avsnitt Interaktioner)

Dosering

Riktlinjer vid behandling av epilepsi: Monoterapi bör eftersträvas men Trimonil kan kombineras med andra antiepileptika. Tidigare terapi med andra antiepileptika bör utsättas långsamt och med försiktighet. Skall Trimonil utsättas bör detta ske långsamt och stegvis. Under graviditet bör Trimonil förskrivas på strikt indikation och som monoterapi.

Vuxna: Trimonil retard doseras initialt: 1 tablett à 200 mg en gång dagligen. Därefter ökas dosen tills underhållsdosen 800-1200 mg uppnås.

Pediatrik population: 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).

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

Hos barn under 6 år och särskilt vid titrering, rekommenderas läkemedelsformer med snabb frisättning istället för depottablett.

Behandlingskontroll

Behandlingen kan styras och kontrolleras med ledning av plasmakoncentrations-bestämningar. Blodprov för sådan bestämning skall alltid tagas 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 samme 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 Trimonil 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 sedan regelmässigt.

Riktlinjer vid behandling av trigeminusneuralgi:

600-800 mg Trimonil depottabletter per dag utgör vanligen tillräcklig dos. Långsam höjning av dosen minskar risken för centralnervösa biverkningar hos känsliga patienter.

Riktlinjer vid behandling av alkoholabstinens:

600-800 mg Trimonil depottabletter per dag utgör vanligen tillräcklig dos. Även om behandlingen påbörjas sent på dagen skall 600 mg Trimonil depottabletter ges för att adekvat krampskydd snabbt skall uppnås. I det akuta skedet kan det vara en fördel att ge karbamazepin tillsammans med ett sedativum/hypnotikum.

Administreringssätt

Trimonil retard depottablett kan delas men får inte krossas. Tabletterna kan sväljas hela vid måltid eller mellan måltider tillsammans med lite vatten utan att påverka depåeffekten. Dygnsdosen delas vanligen i 1-2 enkeldoser. Den dagliga dosen administreras vanligen som 1 till 2 engångsdoser av depottabletter.

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-Johnsons syndrom (SJS) (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

Trimonil retard får endast användas efter noggrann avvägning av möjliga fördelar mot potentiella risker och med relevanta försiktighetsåtgärder hos:

- äldre patienter
- patienter med förhöjt intraokulärt tryck. Det intraokulära trycket bör kontrolleras regelbundet hos dessa patienter.
- vid allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lever- eller njursjukdom (se avsnitt Biverkningar)
- patienter med myotonisk dystrofi eftersom kardiella överledningsrubbningar ofta uppstår hos denna patientgrupp
- patienter med tidigare eller nuvarande hematologiska sjukdomar, hematologiska reaktioner på andra läkemedel i sjukdomshistorien
- barn under 6 år. Se doseringsinformation i avsnitt Dosering.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under medicinering med Trimonil p.g.a. risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Trimonil (se avsnitt Interaktioner).

Hematologiska effekter

Patienten bör uppmanas att vid plötsligt uppträdande halsbesvär, feber eller hudblödningar kontakta läkare för att kontrollera blodstatus. Plötsligt uppträdande infektion eller hudblödningar kan

tyda på en kraftig progressiv sänkning av leukocyt- och trombocytantalet. Trimonil ska sättas ut om misstanke om blodpåverkan föreligger.

Leverpåverkan

Patienten ska instrueras att omedelbart rådfråga läkare om symtom på hepatit såsom trötthet, aptitlöshet, illamående, gulfärgning av huden eller leverförstoring förekommer. Trimonil ska sättas ut om misstanke om leverdysfunktion föreligger.

Överkänslighet

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

Trimonil retard kan utlösa överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), en fördröjd överkänslighet av multiorgankaraktär med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala levervärden och destruktion av den intrahepatiska gallvägar), som kan förekomma i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungor, njurar, bukspottkörteln, myokardium, kolon). (Se avsnitt Biverkningar.) Hos patienter med överkänslighet mot oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital eller lamotrigin i anamnesen bör Trimonil retard endast administreras efter noggrann utvärdering av möjliga risker och förmodade fördelar eftersom det finns en ökad risk att utveckla överkänslighet även mot karbamazepin.

Patienter som har uppvisat överkänslighetsreaktioner mot karbamazepin bör informeras om att cirka 25-30 % av dessa

patienter kan uppleva överkänslighetsreaktioner mot oxkarbazepin. Enstaka fall talar för att korsöverkänslighet även kan förekomma mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin och fenobarbital).

Generellt gäller att om symtom på överkänslighetsreaktioner uppträder bör karbamazepin omedelbart sättas ut.

Laboratoriekontroller

På grund av ovan nämnda möjliga biverkningar och överkänslighetsreaktioner är det viktigt, särskilt vid långtidsbehandling, att genomföra regelbundna tester av blodstatus och lever- och njurfunktionstester. Karbamazepinhalten ska rutinmässigt övervakas, och vid kombinationsbehandling även plasmakoncentrationen för de andra epilepsimedlen, och dagliga doser ska vid behov minskas.

Det rekommenderas att blodstatus och leverfunktionstester utförs innan behandling med Trimonil retard sätts in, och därefter regelbundet.

Epileptiska anfall

Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal).

Trimonil ska användas med försiktighet vid behandling av patienter som har blandade former av epilepsi med atypiska absenser. Hos dessa patienter kan Trimonil orsaka en ökad frekvens av generaliserade anfall. Behandlingen med karbamazepin ska sättas ut om en exacerbation av krampanfall uppträder. Karbamazepin kan orsaka absenser (petit mal-anfall) eller förstärka befintliga absenser.

Minskning eller utsättning av dos

Abrupt utsättning av antiepileptika kan medföra en ökad risk för utsättningskramper.

Om det är nödvändigt att överföra patienter med epilepsi från Trimonil retard till en annan form av terapi ska övergången till behandling med ett annat antiepileptikum inte ske abrupt utan gradvis under en 6 månaders period.

Fotosensibilisering

På grund av risken för fotosensibilisering bör patienter skydda sig mot starkt solljus under behandling med karbamazepin.

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 tycks öka elimineringen av sköldkörtelhormon och öka behovet av dessa substanser hos patienter med hypotyreos. Sköldkörtelfunktionen bör därför kontrolleras i början och i slutet av behandlingen med karbamazepin hos patienter som får substitutionsbehandling. Doseringen av sköldkörtelhormon bör vid behov ändras. Särskilt vid samtidig behandling med karbamazepin

och andra antiepileptika (t.ex. fenobarbital), som kan påverka sköldkörtelfunktionen.

Suicidtankar och 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 risk 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.

Graviditet och kvinnor i fertil ålder

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 behandlingen 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.

Hudreaktioner

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnson syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin.

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 veckor.

Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Trimonil 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.

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnson syndrom (SJS) uppskattas att inträffa i länder med främst en kaukasisk population hos 1-6 av 10 000 nya användare men i vissa asiatiska länder uppskattas förekomsten att vara ungefär 10 gånger högre.)

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

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-B*1502 allelen har ej visats förutsäga risken för mindre allvarliga hudreaktioner av karbamazepin.

*Allel HLA-B*1502 i hankinesisk, thailändsk och andra asiatiska populationer*

HLA-B*1502 hos individer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visat att ha ett starkt samband med risken av att utveckla den svåra hudreaktionen Stevens-Johnson syndrom (SJS) vid behandling med karbamazepin. Prevalensen för bärare av HLA-B*1502 är ungefär 10 % i den hankinesiska och thailändska populationen. 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 prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filippinerna och Malaysia) kan genetisk testning på riskgrupper för förekomst av HLA-B*1502 övervägas.

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

*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 prevalens på 2 till 5 % i europeiska populationer och omkring 10 % i den japanska populationen.

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.

Antikolinerga effekter

Karbamazepin har svagt antikolinerg effekt. Därför bör patienter med glaukom och urinretention noga övervakas under behandling. Eftersom Trimonil kan medföra muntorrhet, bör noggrann munhygien iakttas (tandborstning med fluortandkräm 2 gånger dagligen).

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 karbamazepin ska därför anpassas och/eller plasmakoncentrationerna ska följas upp.

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

Karbamazepin är en potent inducerare av CYP3A4 och andra fas I och fas II enzymsystem i levern varför plasmakoncentrationen kan minskas för samadministrerade läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 genom induktion av metabolismen.

Se avsnitt Interaktioner Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska informeras om att samtidig användning av karbamazepin med hormonella preventivmedel kan medföra att preventivmedel av denna typ blir ineffektiva (se avsnitt Interaktioner Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner samt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning). Alternativa icke-hormonella preventivmetoder rekommenderas vid behandling med karbamazepin.

Fall

Behandling med Trimonil 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 Trimonil.

Information om hjälpämnen

Trimonil retard innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

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

Farmakodynamiska interaktioner

Trimonil retard ska inte användas i kombination med monoaminooxidas-hämmare (MAO-hämmare). Det bör gå minst 14 dagar innan patienter som tidigare behandlats med MAO-hämmare påbörjar behandling med Trimonil retard (se avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig användning av karbamazepin och levetiracetam kan öka de toxiska effekterna av karbamazepin.

Samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan öka de toxiska effekterna av eslikarbazepinacetat.

Dubbelseende, koordinationsstörningar och yrsel förekom oftare

vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat och karbamazepin än med kombinationen av eslikarbazepinacetat med andra antiepileptika.

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

Kombinerad användning av karbamazepin och litium, metoklopramid eller neuroleptika (haloperidol, tioridazin) kan leda till ökad risk för neurologiska biverkningar (den senare kombinationen även vid terapeutiska plasmanivåer). Dosjustering av respektive neuroleptika kan vara nödvändigt.

Vid samtidig användning av litium och karbamazepin är det nödvändigt att noggrant övervaka plasmanivåerna av de två läkemedlen. Behandling med neuroleptika bör upphöra minst 8 veckor tidigare och inte ges samtidigt. Neurotoxiska biverkningar kan även förekomma under terapeutiska plasmanivåer. Följande tecken på neurotoxicitet bör sökas efter: ostadig gång, ataxi, horisontell nystagmus, hyperreflexi, muskelryckningar (muskelfascikulation).

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 p.g.a. risk för en snabbare återhämtning än väntat från nervblockaden.

Samtidig administrering av antidepressiva läkemedel som serotoninåterupptagshämmare (t.ex. fluoxetin) kan leda till ett toxiskt serotonergt syndrom.

Samtidig administrering av karbamazepin och antiarytmika, cykliska antidepressiva eller erytromycin ökar risken för onormala överledningsrubbningar i hjärtat.

I likhet med andra psykoaktiva läkemedel kan karbamazepin ge nedsatt alkoholtolerans. Patienten bör därför inte dricka alkohol under behandlingen.

Farmakokinetiska interaktioner

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 utsättning 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.

Epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid. Samtidig administrering av hämmare av humant mikrosomalt epoxidhydrolas kan resultera i ökade karbamazepin-10,11-epoxid plasma koncentrationer.

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.

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.
- Antihistaminer: terfenadin.
- Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol.
- Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil.
- Karbanhydrashämmare: acetazolamid.
- Neuroleptika: olanzapin.
- Spasmolytika: oxybutynin och dantrolen.
- Trombocytaggregationshämmande medel: tiklopidin.
- Virushämmare 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: Vid samtidig administrering av nefazodon och Trimonil retard ökar plasmanivån hos karbamazepin, och plasmanivån hos den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid, minskar. 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. Samtidig behandling med dessa två medel rekommenderas inte (se nedan under "*Effekter av karbamazepin på andra läkemedels farmakokinetik*"). Om samtidig behandling är oundviklig bör plasmakoncentrationen hos 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 subterapeutiska 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, doxorubicin.

Johannesört: Serumnivåerna av karbamazepin kan minska vid samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). 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.

Felbamat: Samtidig administrering av felbamat kan minska plasmanivån hos karbamazepin och öka den för karbamazepin-10,11-epoxid, och samtidigt minska den för felbamat.

Oxkarbazepin: Vid samtidig administrering av karbamazepin och oxkarbazepin har en minskning i plasmanivån hos karbamazepin med 0-22 % förekommit, och en samtidig ökning av karbamazepinepoxid-10-11-epoxid med 30 % uppstått.

Effekter av karbamazepin på andra läkemedels farmakokinetik

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.

Kombination med midazolam bör undvikas.

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

En dosjustering kan krävas för ett flertal läkemedel, t.ex.:

- Analgetika, anti-inflammatoriska medel: buprenorfin, metadon, paracetamol (långtidsadministrering av karbamazepin och paracetamol kan vara associerat med levertoxicitet), fenazon (antipyrin), fentanyl, tramadol.

- Antibiotika: doxycyklin, rifabutin.
- Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserin, mirtazapin, nefazodon, sertralin, trazodon, tricykliskt antidepressiva (t.ex. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin) (Se också *"Farmakodynamiska interaktioner"*).
- Anthelmintika: prazikvantel, albendazol.
- Antiemetika: ondansetron, aprepitant.
- Antiepileptika: klobazam, klonazepam, eslikarbazepin, etosuximid, felbamat, lamotrigin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproinsyra, zonisamid, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning eller subterapeutiska 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.
- Östrogener, progesteronderivat
- 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, kinidin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, ivabradin.
- Kortikosteroider (t.ex. prednison, dexametason).
- Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.
- Neuroleptika: klozapin, haloperidol, bromperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.
- Centralstimulerande medel: metylfenidat
- Thyroideahormoner: levotyroxin.
- Virushämmande medel: proteashämmare för behandling av HIV (t.ex. indinavir, ritonavir och saquinavir).
- Andra interaktioner: toremifen (för behandling av bröstcancer).

Bupropion: Karbamazepin kan sänka plasmanivån hos bupropion och öka plasmanivån hos dess metabolit hydroxibupropion, vilket minskar den kliniska effekten och säkerheten hos bupropion.

Mirtazapin: Karbamazepin inducerar metabolismen hos mirtazapin med en 60 %-ig minskning av dess plasmakonzentration som följd.

Nefazodon: Det rekommenderas att inte använda karbamazepin i kombination med nefazodon (medel som lindrar depression) eftersom karbamazepin leder till en uttalad minskning av nefazodonnivån i plasma eller till och med en total effektförlust.

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. Därför kan plasmakoncentrationen hos fenytoin antingen minska eller öka av karbamazepin, och kan i undantagsfall leda till tillstånd av förvirring eller koma.

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 plasmakoncentrationskurvan 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.

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.

Risk förknippad 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), (epidemiologiska studier tyder på att risken för ryggmärgsbråck ökar till 1 %, d.v.s. ungefär 10 gånger högre än normalt) kraniofaciala defekter såsom läpp- gomspalt, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi, fingerhypoplasia 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. Risken för missbildningar efter exponering för karbamazepin som polyterapi kan variera beroende på vilka specifika läkemedel som använts och kan vara högre vid polyterapi kombinationer som inkluderar valproat.

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:

- Trimonil ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt (om fördelen för modern klart uppväger den potentiella risken för fostret). Kvinnor i fertil ålder bör informeras om nödvändigheten av att planera och övervaka en graviditet. 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. Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, bör karbamazepin användas som monoterapi av kvinnor i fertil ålder. Minsta effektiva dos ska ges åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten. Övervakning av plasmanivån rekommenderas. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av det terapeutiska intervallet 4–12 mikrogram/ml under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls. Det finns tecken som tyder på att risken för missbildningar 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.

Övervakning och förebyggande åtgärder

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 blödningsrubbnings hos barnet har det också rekommenderats att vitamin K1 ges till modern under graviditetens sista veckor och till

det nyfödda barnet.

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel

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 (mjölk/plasma i förhållandet 0,24-0,69). 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 karbamazepin. Om man väljer att amma under pågående Trimonilbehandling bör barnet observeras för möjliga biverkningar

såsom somnolens, dålig viktuppgång, gastrointestinala besvär, hudutslag och gulsot. Om sådana biverkningar uppträder ska amningen avbrytas.

Fertilitet

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

Trafik

På grund av förekomsten biverkningar i det centrala nervsystemet som yrsel, sömnhet, trötthet, ataxi, diplopi, nedsatt ackommodation och dimsyn, antingen i början av behandlingen eller vid högre doser och/eller samtidig behandling med andra läkemedel som också påverkar det centrala nervsystemet, kan Trimonil retard även när det används enligt anvisningarna och oberoende av den underliggande sjukdomen försämra reaktionsförmåga i sådan utsträckning att förmågan att framföra motorfordon, att använda maskiner eller utföra arbete på ett tryggt sätt försämras. Detta gäller särskilt vid intag av alkohol.

Biverkningar

Vissa typer av biverkningar är vanliga eller mycket vanliga vid behandlingstart, eller om initialdos är för hög eller vid behandling av äldre patienter med Trimonil. Dessa inkluderar det centrala nervsystemet (yrsel, huvudvärk, ataxi, dåsighet, seder, dubbelseende), gastrointestinala störningar (illamående, kräkningar) och allergiska hudreaktioner.

De observerade biverkningarna förekom mindre vanligt när karbamazepin gavs ensamt (monoterapi) än i kombination med andra antiepileptika (kombinationsbehandling).

Dosberoende biverkningar klingar vanligtvis av på egen hand inom ett par dagar eller efter en tillfällig dosreduktion. Därför bör dosen Trimonil retard om möjligt titreras. Störningar i det centrala nervsystemet kan vara tecken på en relativ överdos eller stora fluktuationer i plasmanivåerna, och därför rekommenderas att plasmanivåerna kontrolleras i dessa fall.

Biverkningarna kategoriseras efter frekvens enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi, retikulocytos, svullna lymfkörtlar, minskade folsyranivåer i serum

Mycket sällsynta: Erytroplasi, hemolytisk anemi, förstörad mjälte

Ingen känd frekvens: Anemi, benmärgsdepression

Måttlig minskning av antalet leukocyter eller trombocyter är vanligt förekommande, men oftast övergående, och beror mestadels inte på någon allvarlig benmärgspåverkan. Benign leukopeni utvecklas oftast under de första fyra månaderna av behandlingen.

Immunsystemet

Sällsynta: En fördröjd överkänslighetsreaktion som omfattar flera organ med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, ledvärk, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionstester och destruktion av de intrahepatiska gallgångarna (progressiv kolestatisk hepatopati med destruktion och utplåning av de intrahepatiska gallgångarna) som förekommer i olika kombinationer har rapporterats. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, bukspottkörtel, hjärtmuskulaturen, tarmen).

Mycket sällsynta: Anafylaktoida reaktioner, vaskulit

Ingen känd frekvens: Allergiska korsreaktioner med andra antiepileptika

Endokrina systemet

Sällsynta: Gynekomasti, galaktorré

Mycket sällsynta: Förhöjda prolaktinnivåer med eller utan kliniska manifestationer

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktökning, ödem, hyponatremi (vätskeretention) och minskad blodosmolaritet på grund av en antidiuretiskt hormon (ADH)-liknande effekt, vilket i sällsynta fall kan leda till vattenintoxikation tillsammans med slöhet, kräkningar, huvudvärk, förvirrade tillstånd och andra neurologiska störningar.

Sällsynta: Onormala sköldkörtelfunktionstester: lågt L-tyroxin (fritt tyroxin, tyroxin, tri-jodtyronin) och förhöjt tyroideastimulerande hormon i blodet, oftast utan kliniska symtom, förhöjda nivåer av kolesterol i blodet, inklusive HDL-kolesterol och triglycerider, akut intermittent porfyri, osteomalaci efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion

Mycket sällsynta: Förhöjda nivåer av fritt kortisol i serum

Ingen känd frekvens: Porfyria variegata, porfyria cutanea tarda, minskade vitamin B₁₂-nivåer, förhöjda nivåer av homocystein och hyperammonemi.

Psykiska störningar

Sällsynta: Förvirring, agitation och rastlöshet, speciellt hos äldre patienter och aktivering av andra psykotiska symtom, depressiv eller manisk sinnesstämning, hallucinationer (auditiv och visuell), oro, aggressivitet, depression, anorexi

Mycket sällsynta: Nedsatta tankeprocesser, brist på energi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Sdering, dåsighet, trötthet

Vanliga: Somnolens, ataxi

Mindre vanliga: Ofrivilliga rörelser (såsom tremor, dyskinesier, asterixis, dystonier och tics), nystagmus

Sällsynta: Dyskinetiska störningar som orofacial dyskinesi, koreoatetos (ofrivilliga rörelser i orofaciala området såsom grimaser, förvridna rörelser), talstörningar (t.ex. dysartri eller sluddrigt tal), ögonmotilitets-störning, polyneuropati, perifer neuropati, perifera neuriter, pares, parestesier, aseptisk meningit, även med myoklonus och eosinofili

Mycket sällsynta: Malignt neuroleptikasyndrom

Ingen känd frekvens: Minnesförsämring

Det finns indikationer på att karbamazepin kan leda till förvärrade symtom på multipel skleros. Liksom hos andra antiepileptika kan kramper förekomma oftare med karbamazepin, i synnerhet kan absensanfall förvärras eller utvecklas.

Ögon

Vanliga: Ackommodations-svårigheter (t.ex. dimsyn), diplopi

Sällsynta: Linsgrumling, konjunktivit

Ingen känd frekvens: Ökat intraokulärt tryck, retinal toxicitet (rapporterats hos två patienter vid långtidsbehandling med karbamazepin, reversibel efter avslutad behandling)

Öron och balansorgan

Sällsynta: Tinnitus, hyperakusi

Mycket sällsynta: Hörselskador, såsom hypoacusis, förändrad tonuppfattning

Hjärtat

Mindre vanliga: Cirkulationsstörningar, arytm

Sällsynta: Hjärtpåverkan, bradykardi, AV-block (i enstaka fall med synkope), trombos, emboliska komplikationer (t.ex. lungemboli), hjärtsvikt, förhöjning eller sänkning av blodtrycket, tromboflebit, förvärrad koronarischemi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: Pulmonella överkänslighetsreaktioner med feber, dyspné, och pneumonit eller lunginflammation (alveolit)

Ingen känd frekvens: Lungfibros

Magtarmkanalen

Vanliga: Aptitlöshet, illamående, kräkning, diarré, obstipation, muntorrhet

Sällsynta: Smakstörning, glossit, stomatit, buksmärtor

Mycket sällsynta: Gingivit, pankreatit

Ingen känd frekvens: Kolit

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Förhöjda gamma-GT värden (p.g.a. nedsatt leverenzyminduktion), vanligtvis inte kliniskt relevant

Vanliga: Höjning av alkaliska fosfataser i blodet, förhöjda transaminaser

Sällsynta: Olika former av hepatit (kolestatisk, hepatocellulär eller blandad typ), destruktion av de intrahepatiska gallgångarna, gulsot, akut livshotande hepatit, särskilt under de första månaderna av behandlingen

Mycket sällsynta: Leversvikt, granulomatös hepatit

Hud och subkutan vävnad

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).

Vanliga: Hudutslag med eller utan feber, urtikaria, som kan vara allvarligt

Sällsynta: Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs); Stevens-Johnson syndrome (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet). Erythema multiforme, systemisk lupus erythematosus, exfoliativ dermatiti, erythrodermi, håravfall, erythema nodosum, hirsutism, förändrad hudpigmentering, klåda, acne, purpura, svettningar, fotosensibilitet.

Mycket sällsynta: Angioödem

Ingen känd frekvens: Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom), likenoid keratos, onykomades, vitiligo

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Muskelvärk, ledvärk, muskelkramper, SLE-liknande reaktioner, muskelsvaghet

Ingen känd frekvens: Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Trimonil retard.

Mekanismen, genom vilken Trimonil retard påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Förhöjt blodurea/azotemi

Sällsynta: Proteinuri, kreatinstegring, tubulointerstitiell nefrit, njurinsufficiens, njursvikt, hematuri, oliguri, pollakisuri, urinretention

Mycket sällsynta: Andra urineringsproblem (t.ex. täta urintömningar, dysuri)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Sexuell funktionsnedsättning

Mycket sällsynta: Minskad libido, impotens, nedsatt fertilitet hos män (onormal spermatogenes med lågt spermieantal och/eller rörlighet)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Yrsel, trötthet

Mindre vanlig: Huvudvärk

Sällsynta: Feber

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Hypogammaglobulinemi

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens: Fall (förknippade med

Trimonilbehandlingsinducerad ataxi, yrsel, somnolens, hypotension , konfusion, sedering) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet

10 g till vuxen (i regel 20-30 g), cirka 4 g till 12-åring samt 1,6 g till 3-åring gav letal intoxikation. Barn 1-3 år: 200-400 mg lindrig, 500-600 mg måttlig och ≥ 1400 mg allvarlig-mycket allvarlig intoxikation. 2-2,4 g till 14-åring gav måttlig intoxikation. Vuxna: 1,2-2,8 g lindrig, 3-10 g måttlig-allvarlig och ≥ 10 g allvarlig eller mycket allvarlig intoxikation. Toxisk koncentration $>45 \mu\text{mol/l}$, allvarlig förgiftning $>100 \mu\text{mol/l}$, mycket allvarlig förgiftning $>170 \mu\text{mol/l}$.

Symtom på överdosering

Tvåfasigt förlopp eller symtomutveckling efter latens förekommer. Ataxi, onormala reflexer (initialt hyperreflexi, senare hyporeflexi), tremor, dysmetri, dysartri, dystoni, hudrodnad, urinretention, nystagmus, mydriasis, dimsyn, oro, excitation, varierande medvetandegrad, somnolens, stupor, yrsel, rastlöshet, förvirringstillstånd, koma, kramper, hypotermi, kranialnervspareser, tarmatoni, andningsdepression, andningsstillestånd, lungödem, cyanos, blodtrycksfall (eller blodtrycksstegring), hjärtsvikt, synkope i samband med hjärtstillestånd, arytmier, sinustakykardi, AV-block, förlängd QT-tid, breddökade QRS-komplex, illamående, kräkningar, lever- och njurpåverkan, ev. pankreatit, hyponatremi (SIADH), hypokalemi, hyperammonemi, rhabdomyolys, hemolys.

I enstaka fall har förändrade laboratorieparametrar mätts: leukocytos, leukopeni, neutropeni, glykosuri, acetonuri.

Behandling av intoxikation:

Det finns ingen specifik antidot mot karbamazepin. Behandlingen bör initieras i enlighet med det kliniska tillståndet hos patienten.

Plasmanivåer av karbamazepin mäts för att bekräfta karbamazepinförgiftning och för att fastställa storleken på överdosen. Om befogat, ventrikeltömning; kol i upprepade doser utgör grunden för att reducera plasmanivån, ev. metoklopramid (tarmatoni och hopklumpat tablettmaterial kan vara stort problem!). Man bör räkna med skov och försämrade symtomatologi på andra och tredje dagen efter överdosering pga. fördröjd absorption. Noggrann övervakning av medvetandegrad, andning och cirkulation; kontinuerlig EKG-övervakning, respiratorbehandling på vid indikation (hypoxisk p.g.a. kramper och andningsdepression). Vid kramper diazepam eller andra antikonvulsiva läkemedel (t.ex. fenobarbital, som måste ges med försiktighet på grund av ökad risk för andningsdepression). Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier kan ev. reverseras av alkaliskt pH i blod (bikarbonat och moderat hyperventilation) samt snabbinfusion av hyperton natriumklorid (100-200 mmol Na⁺). Vid cirkulationssvikt trots ovanstående åtgärder lämpligt att monitorera hemodynamiken och med ledning härav ge vätska i.v., dobutamin, och ev. noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min). Hemoperfusion med aktivt kol har rekommenderats. Forcerad diures och hemodialys eller peritonealdialys har rapporterats vara av liten nytta på grund av karbamazepins höga grad av proteinbindning.

Farmakodynamik

Den aktiva substansen i Trimonil retard, karbamazepin, har kemiskt släktskap med tricykliska antidepressiva.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos karbamazepin är inte helt klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

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.

Klinisk effekt och säkerhet

Trimonil förhindrar paroxysmala smärtattacker vid trigeminusneuralgi. Vid alkoholabstinens och vid epilepsi höjer Trimonil den sänkta kramptröskeln och minskar därmed risken för kramper, samt lindrar abstinenssymtom.

Farmakokinetik

Absorption

Karbamazepin absorberas relativt långsamt och nästan fullständigt efter oral administration. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås hos vuxna efter 4-24 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen är 25 % lägre efter depottabletter än efter konventionella karbamazepintabletter.

Biotillgängligheten för depottabletten är 10-20 % lägre än för konventionella karbamazepintabletter.

Den lägsta plasmakoncentrationen avviker inte nämnvärt mellan konventionella tabletter och depottabletter. Samtidigt födointag påverkar ej signifikant varken hastigheten eller omfattningen av Trimonil retards absorption.

Distribution

Skenbar distributionsvolym är 0,8-1,9 l/kg.

Karbamazepin binds 70-80 % till plasmaprotein. Hos ammande mödrar har karbamazepinnivåer motsvarande 25-60 % av plasmakoncentration uppmätts i modersmjölken. Karbamazepin passerar placentan. Koncentrationen av karbamazepin i saliv speglar den icke proteinbundna delen i plasma (20-30 %).

Metabolism

Karbamazepin metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4. Den huvudsakliga metaboliten som är farmakologiskt aktiv är 10,11-epoxid. Hos människa utgörs den framför allt av transdiolderivatet av 10,11- epoxiden. 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

Gångse 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 tillförts karbamazepin befanns frekvensen levertumörer vara förhöjd. Inget tyder dock på att detta fynd har klinisk betydelse.

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 embryonala defekter (främst dilatation av cerebrala ventriklarna) från 40 mg/kg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Trimonil retard 150 mg	varje depottablett innehåller 150 mg karbamazepin
Trimonil retard 200 mg	varje depottablett innehåller 200 mg karbamazepin
Trimonil retard 400 mg	varje depottablett innehåller 400 mg karbamazepin

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, metakrylsyreco polymer, natrium-stärkelseglykolat, kolloidal kiseldioxid, talk.

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för karbamazepin är framtagen av företaget Novartis för Tegretol®, Tegretol® Retard

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 4077.79 \cdot 100 = 0.5587 \mu\text{g/L}$$

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 = $10 \cdot 10^6$

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 (*Ceriodaphnia 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

EC₅₀ 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)

$PEC/PNEC = 0.5587 \mu\text{g/L} / 2.5 \mu\text{g/L} = 0.2235$, i.e. $PEC/PNEC \leq 1$ 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 fate of 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 human 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

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett

Förpackningsinformation

Depottablett 150 mg (vita, runda, märkta T 150 på ena sidan krysskåra på andra sidan, 9,1x9,1 mm)

100 styck blister, 95:70, F

Depottablett 200 mg (vita, ovala 13,0 mm x 6,6 mm med skåra, tjocklek 4,4 mm)

200 styck burk, 183:11, F

100 styck blister, *tillhandahålls ej*

200 styck blister, *tillhandahålls ej*

Depottablett 400 mg vita, ovala 16,2 mm x 8,2 mm med skåra, tjocklek 5,5 mm

100 styck blister, 184:07, F