

Läs mer om avregistrerade läkemedel

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten nedan hämtas från SPC-texten för Tegretol® Retard, Novartis, förutom avsnitten 2, 3, 6.1 och 6.5 som avser Tegretol Retard, Cross Pharma AB.

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Tegretol 100 mg tabletter

Tegretol 200 mg tabletter

Tegretol 400 mg tabletter

Tegretol Retard 200 mg depottabletter

Tegretol Retard 400 mg depottabletter

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Avsnittet gäller för: Depottablett 200 mg

Visa läkemedlets innehåll

Beträffande hjälpämnen se 6.1

## **3 LÄKEMEDELFORM**

Visa läkemedlets innehåll

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

*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 utsätts långsamt och med försiktighet (se avsnitt 4.5 och 5.2). Om Tegretol utsätts bör detta ske långsamt och stegvis. Under graviditet bör Tegretol förskrivas på strikt indikation och som monoterapi.

#### **Administreringsätt**

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.

*Pediatrik 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  $\mu\text{mol/l}$  (5-10  $\mu\text{g/ml}$ ) 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 4.4 Varningar och försiktighet).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot karbamazepin eller mot strukturellt närbesläktade läkemedel (exempelvis tricykliska antidepressiva) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Hepatisk porfyri (akut intermitterant porfyri, porfyria variegata, porfyria cutanea tarda). AV-block. Tidigare sjukdomstillstånd med benmärgssuppression.

### **4.4 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 4.8). 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 4.5).

### *Utsättning*

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 belegg för betydelsen av olika HLA alleler i predisponerade patienter för immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

### *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 4.2). 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. "bärrfrekvensen") 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 4.8).

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. "bärrfrekvensen") 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 tyreoidahormoner via enzyminduktion vilket kräver en dosökning av tyreoideahormoner för patienter med hypotyreos. Därför

rekommenderas övervakning av sköldkörtelfunktionen för justering av dosen av tyreoideahormoner.

### *Självmondsbeteende*

Suicidtankar och självmondsbeteende 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 självmondsbeteende. 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 självmondsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmondsbeteende uppstår.

### *Graviditet och kvinnor i fertil ålder*

Karbamazepin kan vara associerat med fosterskada när det används under graviditet (se avsnitt 4.6). Tegretol ska endast användas under graviditet om den möjliga nyttan överväger de eventuella riskerna.

Adekvat rådgivning avseende riskerna förknippade med graviditet på grund av eventuell teratogen risk för fostret ska ges till alla gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med karbamazepin och i 2 veckor efter den sista dosen (se underrubrik *Interaktioner* nedan) (se avsnitt 4.6).

### *Antikolinerga effekter*

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

### *Överkänslighet*

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 destruktions av intrahepatiska gallvägar som kan inträffa i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon). (Se avsnitt 4.8). 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 symptom 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 terapeutiska 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 4.5.

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 4.5.

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 4.5 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 4.8) 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.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

### **Farmakodynamiska interaktioner**

Användning av Tegretol rekommenderas inte i kombination med monoaminoxidas-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 4.4).

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, dabigatran, etexilate 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, sömnhet, 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: loratadin (begränsade data).

Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol.

Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil.

Karbanhydrashämmare: acetazolamid.

Neuroleptika: olanzapin.

Spasmolytika: oxybutynin och dantrolen.

Trombocyttaggregationshämmande 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 och valpromid.

### **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.

*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.

### ***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, topiramet, 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.

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.

Thyroideahormoner: 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.

*Topiramater:* Vid samtidig behandling med karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramater, sannolikt p.g.a. inducerad metabolism. Denna metaboliska interaktion torde motverkas av att den antiepileptiska effekten av medlen är additiv, men dosjustering av topiramater 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.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *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.

Dessutom får inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas eftersom försämring av sjukdomen är skadlig för både moder och foster.

#### *Risk förknippad med karbamazepin*

Utvecklingsmässiga störningar och missbildningar, inklusive spina bifida och även andra medfödda missbildningar, t ex kraniofaciala

defekter, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi samt avvikelser i olika system i kroppen har rapporterats i samband med Tegretol. 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 terapeutiska intervallet 4-12 µgram/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.
- Under graviditet ska inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

## *Övervakning och förebyggande åtgärder*

### *Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel*

På grund av enzyminduktion kan Tegretol resultera i att den terapeutiska effekten sviktar för hormonella preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteron. Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda alternativa icke-hormonella preventivmetoder under behandling med Tegretol och i 2 veckor efter den sista dosen.

Folsyratillägg rekommenderas under första trimestern. K-vitamin bör ges under sista graviditetsmånaden och till det nyfödda barnet.

### *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 spermatogenesisen.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patientens förmåga att reagera kan försämrats 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.

## 4.8 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 ( $\geq 1/10$ ); 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).

**Tabell 1:**

<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Reaktivering av infektion med humant herpesvirus 6*
<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>	

<i>Vanliga:</i>	Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili
<i>Mindre vanliga:</i>	Leukocytos
<i>Sällsynta:</i>	Agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, megaloblastisk anemi, retikulocytos
<i>Mycket sällsynta:</i>	Röd blodkroppsaplasi
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Benmärgssvikt*, anemi
<b><i>Immunsystemet</i></b>	
<i>Sällsynta:</i>	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
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, hypogammaglobulinemi
<b><i>Endokrina systemet</i></b>	
<i>Sällsynta:</i>	Gynekomasti, galaktorré
<b><i>Metabolism och nutrition</i></b>	

<i>Vanliga:</i>	Hyponatremi (vätskeretention), nedsatt aptit
<i>Sällsynta:</i>	Folatbrist, vattenintoxikation (SIADH), akut porfyri (akut intermitterent porfyri)
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Akut porfyri (porfyria variegata), icke-akut porfyri (porfyria cutanea tarda)
<b>Psykiska störningar</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Hallucinationer, depression, aggressivitet, agitation, rastlöshet, konfusion och aktivering av psykotiska symtom, oro
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Ataxi, yrsel
<i>Vanliga:</i>	Diplopi
<i>Mindre vanliga:</i>	Huvudvärk, ofrivilliga rörelser (tremor, dystonier, tics), nystagmus, dyskinesi
<i>Sällsynta:</i>	Ögonmotilitetsstörning, dysartri, perifera neuropatier, parestesier, muskelsvaghet, aseptisk meningit med myoklonus och perifer eosinofili
<i>Mycket sällsynta:</i>	Maligt neuroleptikasyndrom
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Sedering*, minnesförsämring*
<b>Ögon</b>	
<i>Vanliga:</i>	Ackommodationsstörningar

<i>Sällsynta:</i>	Linsgrumling, konjunktivit
<b>Öron och balansorgan</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Tinnitus, hyperakusi
<i>Mycket sällsynta:</i>	Hypoakusi, förändrad tonuppfattning
<b>Hjärtat</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Hjärtpåverkan (AV-block, bradykardi), hjärtsvikt, förvärrad koronarischemi
<b>Blodkärl</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Hypertension eller hypotension, tromboemboliska komplikationer (t ex lungemboli), tromboflebit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Pulmonella överkänslighetsreaktioner
<b>Magtarmkanalen</b>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Kräkningar, illamående
<i>Vanliga:</i>	Muntorrhet
<i>Mindre vanliga:</i>	Diarré, obstipation
<i>Sällsynta:</i>	Buksmärtor, dysgeusi, glossit, stomatit
<i>Mycket sällsynta:</i>	Pankreatit
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Kolit*
<b>Lever och gallvägar</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Hepatit, destruktion av intrahepatiska gallvägar
<i>Mycket sällsynta:</i>	Leversvikt

<b><i>Hud och subkutan vävnad</i></b>	
<i>Vanliga:</i>	Urtikaria, hudutslag
<i>Sällsynta:</i>	Exfoliativ dermatit, fotosensibilitet, erythema multiforme, erythema nodosum, pigmenteringsstörning, purpura, klåda, acne, svettningar, alopeci, hirsutism
<i>Mycket sällsynta:</i>	Angioödem, allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), Stevens- Johnsons syndrom#, toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4)
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, likenoid keratos*, onykomadnes (förlust av naglar)*
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></b>	
<i>Sällsynta:</i>	Osteomalaci efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, ledvärk, muskelvärk, muskelkramper
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Osteoporos efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, fraktur*
<b><i>Njurar och urinvägar</i></b>	



<i>Sällsynta:</i>	Tubulointerstitiell nefrit, proteinuri, kreatininstegring, njurinsufficiens, hematuri, oliguri, pollakisuri, urinretention
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
<i>Sällsynta:</i>	Sexuell funktionsnedsättning
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Störning av spermatogenesisen (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Trötthet
<i>Sällsynta:</i>	Feber
<i>Mycket sällsynta:</i>	Anafylaktisk reaktion
<b>Undersökningar</b>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Förhöjt gamma-GT
<i>Vanliga:</i>	Höjning av alkaliska fosfataser i blodet, förhöjda transaminaser
<i>Sällsynta:</i>	Laborationsmässig bild som vid hypotyreos
<i>Mycket sällsynta:</i>	Förhöjda nivåer av kolesterol i blodet, förhöjda nivåer av HDL-kolesterol samt förhöjda nivåer av triglycerider i blodet, ökning av prolaktin i blodet
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Ökat intraokulärt tryck, sänkt bentäthet*

<b><i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i></b>	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Fall* (förknippade med Tegretolbehandlingsinducerad ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion, sedering) (se avsnitt 4.4)

# Även rapporterat som sällsynt i vissa asiatiska länder. Se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

\* Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen

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.

### **Beskrivning av vissa biverkningar**

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 4.2 och 4.4 för ytterligare information).

## 4.9 Överdoser

### 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 4.8 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 acidosis, 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, magsäckssköljning, 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 korrigerande 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.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat,  
ATC-kod: N03AF01

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.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### *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.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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 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 terapeutisk 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 dosen). 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.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Avsnittet gäller för: Depottablett 200 mg

Visa läkemedlets innehåll

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Tegretol tablett (tryckförpackning): 2 år

Tegretol tablett (plastburk): 2 år

Tegretol Retard depottablett (tryckförpackning): 2 år

Tegretol Retard depottablett (plastburk): 3 år

## **6.4 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.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Information om Tegretol® Retard, Novartis, är inte relevant för Tegretol Retard, Cross Pharma AB.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Sverige AB

Box 1218

164 28 Kista

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**



Tegretol 100 mg: 9470  
Tegretol 200 mg: 7679  
Tegretol 400 mg: 10028  
Tegretol Retard 200 mg: 10738  
Tegretol Retard 400 mg: 10739

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet:

14 december 1979 (Tegretol tabletter 100 mg)  
02 september 1965 (Tegretol tabletter 200 mg)  
09 december 1983 (Tegretol tabletter 400 mg)  
05 februari 1988 (Tegretol Retard depottabletter)

Förnyat godkännande:

01 januari 2007 (Tegretol tabletter, Tegretol Retard depottabletter)

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2019-01-23