

1. LEGEMIDLETS NAVN

TEGRETOL® RETARD 200 mg depottabletter
TEGRETOL® RETARD 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 depottablett inneholder: karbamazepin 200 mg og 400 mg

Hjelpestoff med kjent effekt

Makrogolglyserolhydroksystearat 0,22 mg og 0,44 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

200 mg: Beige-oransje, oval tablett. Begge sider er svakt utbuet og har delestrek. Den ene siden er merket H/C. Den andre siden er merket C/G.

Lengde: 12,2 mm. Bredde: 5,6 mm. Tykkelse: 5,0 mm. Vekt: 305 mg.

400 mg: Brun-oransje, oval tablett. Begge sider er svakt utbuet og har delestrek. Den ene siden er merket ENE/ENE. Den andre siden er merket CG/CG.

Lengde: 16,7 mm. Bredde: 6,6 mm. Tykkelse: 6,0 mm. Vekt: 610 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epilepsi. Komplekse partielle og enkle partielle anfall. Primærgeneraliserte anfall, sekundærgeneraliserte anfall med utvikling til tonisk kloniske anfallstyper. Blandede epilepsiformer. Genuin trigeminusneuralgi. Alkoholabstinens. Sentralt betinget diabetes insipidus. Symptomatisk lindring av smerter ved diabetes neuropati. Behandling av akutt manisk episode. Profylaktisk behandling av bipolar affektiv lidelse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Depottablettene kan inntas etter, mellom eller i forbindelse med måltid. De kan deles, men må ikke tygges.

Preparatet anbefales dosert 2 ganger daglig.

Depottablettene har noe lavere biotilgjengelighet (15 %) sammenlignet med vanlige tabletter. Dette synes ikke å ha noen innvirkning på effekt, men for et lite antall pasienter vil en doseøkning være nødvendig ved bytte fra vanlige tabletter til depottabletter. *Terapeutisk serumkonsentrasjon ved steady state:* Store individuelle variasjoner, men vanligvis i området 17-50 µmol/l.

På grunn av interaksjoner med andre legemidler og endret farmakokinetikk av antiepileptika bør et forsiktig doseringsopplegg av karbamazepin etterstrebes, spesielt hos eldre pasienter.

Før behandlingsstart skal alle pasienter av han-kinesisk og thailandsk opphav screenes for humant leukocyttantigen (HLA)-B*1502 når det er mulig, ettersom dette allelet er en sterk indikator på risikoen for å utvikle alvorlig karbamazepin-indusert Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4).

Epilepsi

Monoterapi med karbamazepin bør etterstrebes.

For å forebygge initiale doseavhengige bivirkninger bør karbamazepin innsettes i langsomt stigende doser. Dosen av karbamazepin bør justeres etter pasientens individuelle behov for å oppnå tilstrekkelig anfallskontroll. Bestemmelse av serumkonsentrasjoner kan være til hjelp for å finne den optimale dosen. Dosen av karbamazepin bestemmes vanligvis av total karbamazepin i serum på ca. 4 til 12 µg/ml (17-50 µmol/l) (se pkt. 4.4).

Dersom karbamazepin legges til annen antiepileptisk behandling, bør dette skje gradvis og man må vurdere om dosen av andre antiepileptika må justeres (se pkt. 4.5).

Voksne

Dosering ved epilepsi

Initialt 100-200 mg 1-2 ganger daglig. Dosen økes deretter gradvis til effektiv vedlikeholdsdose som normalt er 800-1200 mg daglig. For noen pasienter er doser opp til 1600-2000 mg nødvendig.

Dosering ved trigeminusneuralgi

Tilpasses individuelt med gradvis økende dose. Fra 200-400 mg første dag, økes dosen gradvis til smertefrihet inntreffer, vanligvis ved 600-800 mg daglig. Dosen kan deretter reduseres til minste effektive vedlikeholdsdose. Til eldre anbefales en initialdose på 100 mg 2 ganger daglig. Maksimal anbefalt dose er 1200 mg/dag. Når smertelindring er oppnådd bør det gjøres forsøk på å gradvis seponere behandlingen, inntil et nytt anfall oppstår.

Dosering ved alkoholabstinens

600 mg daglig er vanligvis tilstrekkelig. Kan i alvorlige tilfeller økes til 1200 mg daglig og kombineres med sedativ-hypnotiske legemidler som f.eks. klometiazol. Når den akutte episoden er over, kan behandlingen fortsette med monoterapi av karbamazepin.

Dosering ved diabetes insipidus

Vanlig dose til voksne er 400-600 mg daglig.

Dosering ved diabetes neuropati

Vanligvis 400-800 mg daglig.

Dosering ved maniske episoder/vedlikeholdsbehandling av bipolar affektiv lidelse

Tilpasses individuelt i området 400-1600 mg daglig. Normaldosering er 400-600 mg. Ved akutte maniske episoder bør dosen økes relativt raskt, mens små doseøkninger anbefales ved vedlikeholdsterapi av bipolar lidelse.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon / Nedsatt leverfunksjon

Lett eller moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke metabolismen av karbamazepin, mens clearance øker ved alvorlig dysfunksjon, noe som vil kreve en dosereduksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon er det ikke rapportert signifikante endringer i kinetikken.

Barn og ungdom

Dosering ved epilepsi

For barn, 4 år eller yngre, innledes behandlingen med 20-60 mg pr. dag og økes annenhver dag med 20-60 mg. Barn over 4 år kan starte med 100 mg daglig og øke med 100 mg hver uke.

Vedlikeholdsdose for barn: 10-20 mg/kg kroppsvekt fordeles på flere doser.

Opp til 1 år	100-200 mg daglig
1-5 år	200-400 mg daglig
6-10 år	400-600 mg daglig
11-15 år	600-1000 mg daglig
> 15 år	800-1200 mg daglig

Maksimalt anbefalt dose

Opp til 6 år	35 mg/kg/dag
6-15 år	1000 mg/dag
> 15 år	1200 mg/dag

Dosering ved diabetes insipidus

Til barn reduseres dosen avhengig av barnets alder og vekt.

Eldre (≥ 65 år)**Dosering ved trigeminusneuralgi**

Hos eldre pasienter anbefales en initialdose på 100 mg 2 ganger daglig, og øke dosen gradvis til smertefrihet inntreffer (vanligvis ved 200 mg 3-4 ganger daglig). Dosen kan deretter reduseres til minste effektive vedlikeholdsdose. Maksimal anbefalt dose er 1200 mg/dag. Når smertelindring er oppnådd bør det gjøres forsøk på å gradvis seponere behandlingen, inntil et nytt anfall oppstår.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor karbamazepin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre strukturelt nært beslektede forbindelser (f.eks. tricykliske antidepressiva)
- AV-blokk
- Benmargsdepresjon
- Tidligere hepatisk porfyri (f.eks. akutt intermitterende porfyri, porfyria variegata, porfyria cutanea tarda)
- Samtidig behandling med MAO-hemmere (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alle pasienter som behandles med karbamazepin bør få medisinsk oppfølging. Karbamazepin bør kun gis dersom klinisk effekt oppveier mulig risiko og kun under nøye oppfølging hos pasienter med tidligere hjerte-, lever- eller nyreskade og hos pasienter som har vist hematologiske reaksjoner ved bruk av andre legemidler eller ved periodevis behandling av karbamazepin.

Behandling med MAO-hemmere bør avsluttes minst 2 uker før behandling med karbamazepin kan starte (se pkt. 4.3).

Hematologiske effekter

Sjeldne tilfeller av aplastisk anemi og agranulocytose har vært rapportert, men meningsfulle risikovurderinger ved bruk av karbamazepin er vanskelig å oppnå. Forbigående eller vedvarende senking av blodplater og antall hvite blodlegemer kan forekomme ved bruk av karbamazepin. Vanligvis er dette forbigående og det er lite trolig at dette signaliserer starten av aplastisk anemi eller agranulocytose. Full blodstatus inkludert antall blodplater, og muligens retikulocytter og serumjern, bør likevel undersøkes før behandlingen starter og deretter regelmessig under behandlingen. Dersom antallet hvite blodceller eller blodplater er lavt eller faller betraktelig i løpet av behandlingen må pasienten følges opp med hyppige blodkontroller. Behandling med karbamazepin bør avbrytes ved tegn til signifikant benmargsdepresjon. Pasienten bør gjøres oppmerksom på tidlige tegn eller symptomer på hematologiske, dermatologiske eller hepatiske reaksjoner. Pasienten må oppfordres til å kontakte lege umiddelbart ved opptreden av feber, sår hals, utslett, munnsår eller hudblødninger (f.eks. blåmerker, petekkialt utslett eller purpura).

Alvorlige dermatologiske reaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN; også kjent som Lyells syndrom) og Steven-Johnsson syndrom (SJS) har svært sjelden blitt rapportert. Ved symptomer eller tegn på SJS eller TEN (f.eks. progressive hudutslett ofte med blemmer eller lesjoner i slimhinnene) bør behandlingen med Tegretol seponeres. Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av det legemidlet som er mistenkt å forårsake SJS eller TEN gir best behandlingsresultat og diagnose. Sykehusinnleggelse kan være nødvendig for pasienter med alvorlige dermatologiske reaksjoner fordi disse tilstandene kan være livstruende og fatale. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på og

nøye overvåkes for hudreaksjoner. De fleste tilfeller av SJS og TEN oppstår i de første behandlingsmånedene med Tegretol. Hos pasienter som har utviklet SJS eller TEN ved bruk av Tegretol må behandling med Tegretol ikke startes opp igjen på noe tidspunkt (se også informasjon om mindre alvorlige hudbivirkninger nedenfor).

Det er estimert at disse reaksjonene oppstår hos 1- 6 av 10 000 nye brukere i land med hovedsakelig kaukasiske innbyggere, men risikoen i enkelte asiatiske land er anslått å være omtrent ti ganger høyere (se nedenfor).

Det er økende belegg for at forskjellige humant leukocyttantigen HLA-alleler spiller en rolle hos pasienter predisponert for immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.2).

*Sammenheng med HLA-A*3101 allelet og alvorlige hudreaksjoner*

Hos personer av europeisk avstamming og japanere er det indikasjoner for at HLA-A*3101 allelet er forbundet med en økt risiko for karbamazepin-induserte hudreaksjoner. Disse hudreaksjonene inkluderer SJS, TEN, DRESS (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer), AGEP (akutt generalisert eksematøs pustulose) og makulopapulært utslett.

Forekomsten av HLA-A*3101-allelet varierer i stor grad mellom etniske populasjoner. Prevalensen av HLA-A*3101-allelet er 2- 5 % i europeiske befolkningsgrupper og ca. 10 % i japanske befolkningsgrupper. Frekvensen av dette allelet er estimert til å være lavere enn 5 % hos majoriteten av australske, asiatiske, afrikanske og nord-amerikanske populasjoner, med noen unntak med frekvens mellom 5-12 %. Forekomst over 15 % er estimert i noen etniske grupper i Sør-Amerika (Argentina og Brazil), Nord-Amerika (USA Navajo og Sioux og Mexico Sonora Seri) og Sør-India (Tamil Nadu) og mellom 10-15 % i andre innfødte etnisiteter i samme regioner.

Risikoen for karbamazepin-induserte hudreaksjoner (hovedsakelig mindre alvorlige) i den generelle befolkningen er 5.0 %. Hos personer av europeisk avstamming med HLA-A*3101 allelet øker risikoen til 26 %, mens fravær av allelet reduserer risikoen til 3.8 %.

Det er ikke tilstrekkelig grunnlag for å anbefale screening for HLA-A*3101 før behandling med karbamazepin igangsettes. Screening er generelt ikke anbefalt for pasienter som allerede behandles med Tegretol, da risikoen for SJS/TEN, AGEP, DRESS og makulopapulært utslett overveiende inntreffer under behandlingens første få måneder, uavhengig av HLA-A*3101-status. Se informasjon om testing nedenfor.

Om pasienter er kjent å være positive for HLA-A*3101 allelet, kan bruk av karbamazepin vurderes dersom fordelene oppveier risikoen.

*Sammenheng med HLA-B*1502 og alvorlige hudreaksjoner*

Ved behandling med karbamazepin er allelet HLA-B*1502 i individer av han-kinesisk og thailandsk opprinnelse vist å være sterkt assosiert med risiko for utvikling av alvorlige hudreaksjoner, som SJS/TEN. Prevalensen av bærere av HLA-B*1502 allelet er omtrent 10 % i den han-kinesiske og thailandske befolkningen. Når det er mulig skal disse individene screenes for HLA-B*1502 før behandlingsoppstart med karbamazepin (se pkt. 4.2). Ved positiv test bør behandling med karbamazepin ikke igangsettes med mindre det ikke er noe annet terapeutisk alternativ. Pasienter som tester negativt for HLA-B*1502 har lav risiko for Stevens-Johnson syndrom, men reaksjonen kan likevel forekomme i svært sjeldne tilfeller.

Enkelte data antyder en økt risiko for alvorlig karbamazepin-assosiert TEN/SJS i andre asiatiske populasjoner enn de ovenfor nevnte. Høyere rapporteringsrater av SJS (sjelden heller enn svært sjelden) har blitt rapportert i noen land i Asia (f.eks. Taiwan, Malaysia og Filippinene) hvor det er høyere prevalens av allelet HLA-B*1502 i populasjonen. Prevalensen av bærere av dette allelet i den asiatiske befolkningen er over 15 % på Filippinene og i Malaysia, mellom 2-4 % i Sør Asia inkludert indere. På bakgrunn av forekomsten av HLA-B*1502 allelet også i andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filippinene og i Malaysia) kan det vurderes å genteste også disse risikogruppene for forekomst av HLA-B*1502.

Prevalensen av allelet HLA-B*1502 er ubetydelig hos europeiske, afrikanske og latin-amerikanske befolkningsgrupper og innfødte i Amerika som har blitt testet og hos japanere og koreanere (< 1 %).

Screening er ikke generelt anbefalt hos dem som allerede bruker Tegretol siden risiko for SJS/TEN stort sett er begrenset til de første få behandlingsmånedene uavhengig av HLA-B*1502-status. Screening er ikke generelt anbefalt hos pasienter hvor prevalensen av HLA-B*1502 er lav.

Bruk av Tegretol skal unngås hos testede pasienter som er positive for HLA-B*1502 med mindre fordeler tydelig oppveier for risiko. Det bør derfor tas hensyn for å unngå bruk av andre legemidler assosiert med SJS/TEN hos HLA-B*1502 positive pasienter når andre behandlingsalternativer er like akseptable.

Om testing for tilstedeværelse av HLA-A*3101 eller HLA-B*1502-allele skal gjøres, er "high-resolution" HLA-A*3101\ HLA-B*1502 genotyping anbefalt. Testen er positiv om enten ett eller to av det aktuelle allelet påvises og negativ om ingen aktuelle alleler påvises.

Begrensninger med genetisk screening

Genetiske screening-resultater må aldri erstatte passende klinisk vurdering og pasienthåndtering. Mange asiatiske pasienter som er positive for HLA-B*1502 og behandles med Tegretol vil ikke utvikle SJS/TEN og pasienter som er negative for HLA-B*1502 av enhver etnisitet kan fortsatt utvikle SJS/TEN. Tilsvarende mange pasienter som er positive for HLA-A*3101 og behandles med Tegretol vil ikke utvikle SJS, TEN, DRESS, AGEP eller makulopapulært utslett, og pasienter som er negative for HLA-A*3101 av andre etnisiteter kan fortsatt utvikle disse kutane bivirkningene. Betydningen andre mulige faktorer har i utvikling og morbiditet av disse alvorlige, kutane bivirkningene, som dosering av antiepileptika, compliance, andre legemidler, komorbiditeter og grad av dermatologisk monitorering har ikke blitt studert.

Andre dermatologiske bivirkninger

Milde hudutslett som isolert makulær eller makulopapulært eksantem kan også oppstå og er vanligvis forbigående og ufarlige. De forsvinner oftest i løpet av noen dager eller uker, enten ved fortsatt behandling eller ved dosereduksjon, men siden det kan være vanskelig å skille tidlige tegn på mer alvorlige reaksjoner fra milde og forbigående reaksjoner, må pasienten følges nøye opp med tanke på at legemidlet skal seponeres umiddelbart dersom reaksjonen forverres ved fortsatt bruk.

HLA-A*3101-allelet er forbundet med mindre alvorlige kutane bivirkninger av karbamazepin og kan forutsi risikoen av disse reaksjonene av karbamazepin, som hypersensitivitetssyndrom uten kramper eller ikke-alvorlig utslett (makulopapulært utslett). Det har imidlertid ikke blitt vist at allelet HLA-B*1502 kan forutsi risiko for disse tidligere nevnte hudreaksjonene.

Hypersensitivitet

Klasse I (umiddelbare) hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, kløe, urtikaria, angioødem og anafylaksi er rapportert. Dersom en pasient utvikler disse reaksjonene etter behandling med Tegretol, skal legemidlet seponeres og alternativ behandling startes.

Tegretol kan utløse hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS er en forsinket multiorgan-hypersensitivitetsreaksjon med feber, utslett, eosinofili og påvirkning og svikt av ett eller flere indre organer (lunger, nyrer, pankreas, hjerte) (se pkt. 4.8). For forbindelse mellom HLA-A*3101-allelet og utvikling av hypersensitivitetssyndrom, inkludert makulopapulært utslett se ovenfor. Generelt skal Tegretol straks seponeres dersom tegn og symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner inntreffer.

HLA-A*3101-allelet er vist å være forbundet med hypersensitivitetssyndrom, inkludert makulopapulært utslett.

Pasienter som har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av karbamazepin bør informeres om at ca. 25-30 % av disse pasientene vil kunne oppleve hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av okskarbazepin (Trileptal®).

Krysshypersensitivitet kan også forekomme mellom karbamazepin og aromatiske antiepileptika (f.eks. fenytoin, primidon og fenobarbital).

Anfall

Brukes med forsiktighet hos pasienter med blandede epilepsiformer, som inkluderer typiske og atypiske absenser, da karbamazepin kan forverre krampeanfall. I tilfelle forverring av anfallene skal preparatet seponeres umiddelbart.

Leverfunksjon

Det bør foretas initial og regelmessig kontroll av leverfunksjonen, spesielt hos eldre og pasienter med leversykdom i anamnesen. Preparatet skal seponeres ved forverring av leversvikt eller aktiv leversykdom.

Nyrefunksjon

Det anbefales urinalyse og måling av serum urea før oppstart og ved regelmessig kontroll (se også «Hyponatremi»).

Hyponatremi

Hyponatremi kan oppstå ved karbamazepin-behandling (se pkt. 4.8). Pasienter utsatt for hyponatremi (sykdom eller behandling med andre legemidler kjent for å forårsake hyponatremi (f.eks. diuretika) (se pkt. 4.5)), spesielt dersom disse er eldre, bør følges spesielt opp med kontroll av natriumbalansen.

Hypothyroidisme

Karbamazepin kan redusere serumkonsentrasjoner av tyreoidhormoner gjennom enzyminduksjon. Dette fører til at pasienter med hypothyroidisme trenger å øke dosen av tyreoidaerstatningsbehandling. Derfor er monitorering av tyreoidfunksjonen foreslått for å justere dosen av tyreoidaerstatningsbehandling.

Antikolinerge effekter

Karbamazepin har svak antikolinerg effekt, og pasienter med økt intraokulært trykk og urinretensjon må derfor observeres nøye (se pkt. 4.8). Siden behandling med karbamazepin kan gi munntørrehet, er god munnhygiene viktig.

Psykiatriske effekter

Karbamazepin kan aktivere latente psykoser, og hos eldre også forvirring eller agitasjon.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med karbamazepin.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Endokrine effekter

På grunn av enzyminduksjon kan Tegretol føre til svikt i den terapeutiske effekten av østrogen- og/eller gestagenpreparater (f.eks. svikt i antikonsepsjonsbehandling). Gjennombruddsblødninger kan forekomme hos kvinner som bruker hormonelle antikonseptiva, og påliteligheten av disse kan dermed påvirkes. Kvinner i fertil alder bør derfor vurdere alternative prevensjonsmidler (se pkt. 4.5 og 4.6).

Monitorering av plasmanivå

Bestemmelse av serumkonsentrasjonen av karbamazepin kan være nyttig ved dramatisk økning i anfallsfrekvensen, verifisering av pasientens compliance, graviditet, behandling av barn og ungdom, ved mistanke om nedsatt absorpsjon eller toksisitet pga. interaksjon med annen samtidig medisinerings

(se pkt. 4.5). Forekomsten av CNS bivirkninger kan være tegn på relativ overdosering eller signifikant fluktasjon i plasmanivået. I slike tilfeller anbefales det å kontrollere plasmanivået.

Det anbefales initial og regelmessig kontroll av urinalyse og BUN.

Dosereduksjon og seponering

Brå seponering av karbamazepin kan utløse anfall. Dersom det likevel er nødvendig med brå seponering hos en epilepsipasient bør overgang til annet antiepileptikum skje i kombinasjon med et egnet legemiddel f.eks. diazepam (i.v. eller rektalt).

Fall

Behandling med Tegretol kan gi ataksi, svimmelhet, søvnighet, hypotensjon og forvirringstilstander (se pkt. 4.8) som kan føre til fall og medfølgende benbrudd eller andre skader. Hos pasienter med sykdommer eller tilstander eller som bruker legemidler som kan øke disse effektene, bør man jevnlig vurdere risikoen for fall ved langvarig bruk av Tegretol.

Fertile kvinner

Karbamazepin kan forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Prenatal eksponering for karbamazepin kan øke risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre uønskede effekter på utviklingen (se pkt. 4.6).

Karbamazepin bør ikke gis til fertile kvinner med mindre fordelen anses å oppveie risikoen etter en nøye utredning av andre egnede behandlingsalternativer.

Fertile kvinner skal informeres grundig om den potensielle risikoen for fosteret hvis de tar karbamazepin under graviditeten.

En graviditetstest bør vurderes hos fertile kvinner før behandlingsstart med karbamazepin.

Fertile kvinner skal benytte en pålitelig form for prevensjon under behandlingen og i to uker etter avsluttet behandling. På grunn av enzyminduksjon kan karbamazepin resultere i manglende terapeutisk effekt av hormonelle prevensjonsmidler. Fertile kvinner bør derfor gis veiledning om bruk av andre sikre prevensjonsmetoder (se pkt. 4.5 og 4.6).

Fertile kvinner bør informeres om nødvendigheten av å konsultere legen sin så snart en graviditet planlegges, for å diskutere et mulig bytte til alternative behandlinger før unnfangelse og før prevensjonen avbrytes (se pkt. 4.6).

Fertile kvinner som tar karbamazepin bør rådes til å kontakte legen sin umiddelbart hvis de blir gravide eller tror de kan være gravide.

Generelt

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør ikke brukes sammen med Tegretol Retard på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av Tegretol Retard (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Det inneholder også makrogolglyserolhydroksystearat, som kan forårsake urolig mage og diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cytokrom P4503A4 (CYP3A4) er det viktigste enzymet i dannelsen av den aktive metabolitten karbamazepin-10,11-epoksid. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 vil føre til høyere plasmakonsentrasjon av karbamazepin og dermed øke faren for bivirkninger. Samtidig bruk av

legemidler som inducerer CYP3A4 vil øke metabolismen av karbamazepin slik at plasmakonsentrasjonen, og dermed effekten av behandlingen, kan bli redusert. På samme måte kan seponering av en CYP3A4-induser redusere metabolismen av karbamazepin og dermed øke plasmanivåene av karbamazepin.

Karbamazepin er en potent induser av CYP3A4 og andre fase I og fase II enzymsystemer i leveren og vil dermed kunne redusere plasmanivåer av samtidig administrerte legemidler som i hovedsak metaboliseres av CYP3A4.

Legemidler som kan øke plasmanivået av karbamazepin

Enkelte legemidler øker plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ved samtidig bruk. Ettersom en forhøyet plasmakonsentrasjon av karbamazepin øker faren for bivirkninger (f.eks. svimmelhet, døsighet, ataksi, dobbeltsyn), bør man vurdere dosejustering av karbamazepin og/eller monitorering av plasmanivået ved samtidig administrering med følgende legemidler:

Analgetika/antiinflammatoriske midler: dekstropoksyfen, ibuprofen

Androgener: danazol

Antibiotika: makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, troleandomycin, josamycin, klaritromycin, ciprofloksacin)

Antidepressiva: muligens desipramin, fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, paroksetin, trazodon, viloksasin

Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin

Antimykotika: azoler (f.eks. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol), se også "Effekt av karbamazepin på plasmanivåer av andre legemidler". Alternative antiepileptika kan anbefales hos pasienter som behandles med vorikonazol eller itraconazol.

Antihistaminer: terfenadin

Antipsykotika: olanzapin

Midler til behandling av tuberkulose: isoniazid

Antivirale midler: proteasehemmere for behandling av hiv (f.eks. ritonavir)

Karboanhydrasehemmere: acetazolamid

Kardiovaskulære legemidler: diltiazem, verapamil

Gastrointestinale legemidler: muligens cimetidin, omeprazol

Muskelrelaksantia: oksybutynin, dantrolen

Hemmere av blodplateaggresjon: tiklopidin

Andre: grapefruktjuice, nikotinamid (hos voksne, kun ved høye doser)

Legemidler som kan øke plasmanivået av karbamazepin-10,11-epoksid

Human mikrosomal epoksidhydrolase har blitt identifisert som enzymet ansvarlig for dannelsen av 10,11-transdiol-derivatet fra karbamazepin-10,11-epoksid. Samtidig administrering av hemmere av human mikrosomal epoksidhydrolase kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av karbamazepin-10,11-epoksid.

Ettersom en forhøyet plasmakonsentrasjon av karbamazepin-10,11-epoksid kan medføre bivirkninger (f.eks. svimmelhet, døsighet, ataksi, dobbeltsyn), bør man justere karbamazepin-dosen og/eller monitorere plasmanivået ved samtidig administrering med følgende legemidler:

Loksapin, quetiapin, primidon, progabid, valproinsyre, valnoktamid, valpromid og brivaracetam.

Legemidler som kan redusere plasmanivået av karbamazepin

Andre legemidler kan redusere plasmakonsentrasjonen av karbamazepin slik at dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig. Eksempler på slike legemidler er:

Antiepileptika: felbamat, metsuksimid, okskarbazepin, fenobarbital, fensuksimid, fenytoin, fosfenytoin, primidon og sannsynligvis klonazepam
Antineoplastiske midler: cisplatin eller doksorubicin

Midler til behandling av tuberkulose: rifampicin

Bronkodilaterende midler: teofyllin, aminofyllin

Dermatologiske midler: isotretinoin

Andre:

Serumkonsentrasjonen av karbamazepin kan bli redusert ved samtidig bruk av urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes at Johannesurt induserer enzymer som metaboliserer legemidler. Urtepreparater som inneholder Johannesurt bør derfor ikke kombineres med Tegretol Retard. Enzym-induksjonen kan være i minst 2 uker etter at behandlingen med Johannesurt er stanset. Hvis en pasient allerede bruker Johannesurt bør konsentrasjonen av karbamazepin måles og behandlingen med Johannesurt avsluttes. Karbamazepin-nivået kan øke når Johannesurt-behandling avsluttes. Justering av karbamazepin-dosen kan være påkrevet.

Effekt av karbamazepin på plasmanivåer av andre legemidler

Karbamazepin kan redusere plasmakonsentrasjonen eller redusere eller fjerne effekten av visse legemidler slik at dosejustering kan være nødvendig. Dette gjelder for følgende legemidler:

Analgetika/antiinflammatoriske midler: buprenorfin, metadon, paracetamol, fenazon, tramadol

Antibiotika: doksycyklin

Antikoagulantia: perorale antikoagulantia (f.eks. warfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban)

Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, trisykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin). Samtidig behandling med MAO-hemmere kan føre til et toksisk serotonin syndrom. Behandling med MAO-hemmere bør avsluttes minst 2 uker før behandling med karbamazepin kan starte (se pkt. 4.3).

Antiemetika: aprepitant

Antiepileptika: klobazam, klonazepam, etosuksimid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tigabin, topiramat, valproinsyre, zonisamid. Karbamazepin kan både øke og redusere plasmakonsentrasjonen av fenytoin, i enkelte sjeldne tilfeller er plasmanivået av mefenytoin rapportert å øke.

Antimykotika: itrakonazol, vorikonazol, reduksjon av plasmakonsentrasjon kan gi tap av effekt.

Alternative antiepileptika kan anbefales hos pasienter som behandles med vorikonazol eller itrakonazol

Anthelmintika: praziquantel, albendazol

Antineoplastiske midler: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus

Antipsykotika: klopazin, haloperidol og bromperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon

Antiviral midler: proteasehemmere for behandling av HIV (f.eks. indinavir, ritonavir, saquinavir)

Anxiolytika: alprazolam, midazolam

Bronkodilaterende midler: teofyllin

Antikonseptiva: hormonelle antikonseptiva (alternative prevensjonsmidler bør vurderes)

Kardiovaskulære legemidler: kalsiumkanalblokkere (dihydropyridingruppen), f.eks. felodipin, digoksin

Kolesterolsenkende legemidler: simvastatin

Kortikosteroider: kortikosteroider (f.eks. prednisolon, deksametason)

Legemidler brukt ved erektil dysfunksjon: tadalafil

Immunsuppressive midler: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

Tyreoideapreparater: levotyrosin

Andre: produkter som inneholder østrogen og/eller progesteron

Kombinasjoner krever spesiell vurdering

Samtidig behandling med isoniazid kan øke isoniazid-indusert levertoksisitet. Kombinert bruk med litium, metoklopramid eller neuroleptika kan gi økte neurologiske bivirkninger (i kombinasjon med neuroleptika som haloperidol, tioridazin kan dette skje selv ved terapeutiske serumkonsentrasjoner). Samtidig behandling med enkelte diuretika (hydroklortiazid, furosemid) kan gi symptomatisk hyponatremi. Siden karbamazepin antagoniserer nondepolariserende muskelrelakserende midler (f.eks. pankuron), vil kanskje en doseøkning av disse være nødvendig. Pasienten bør også observeres med tanke på kortere virketid av den neuromuskulære blokkaden. Som for andre psykoaktive legemidler, kan karbamazepin redusere pasientens alkoholtoleranse. Avholdenhet anbefales.

Det er rapportert at samtidig bruk av karbamazepin og levetiracetam kan øke karbamazepin-indusert toksisitet.

Samtidig bruk av karbamazepin med direktevirkende perorale antikoaguler (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban og edoksaban) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av den direktevirkende perorale antikoagulant, som medfører risiko for trombose. Dersom samtidig bruk er nødvendig anbefales derfor tett oppfølging av tegn og symptomer på trombose.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Kvinner i fertil alder som tar epilepsimedisin bør vurderes av spesialist vedrørende den potensielle risikoen for et foster knyttet til både anfall og antiepileptisk behandling og spesielt kvinner som planlegger graviditet og gravide kvinner.

Plutselig seponering av behandling med antiepileptika bør unngås, da dette kan føre til anfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi er foretrukket for behandling av epilepsi under graviditet når dette er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av det gjeldende antiepileptikum.

Risiko relatert til karbamazepin

Karbamazepin krysser placenta hos mennesker. Prenatal eksponering for karbamazepin kan øke risikoen for medfødte misdannelser og andre uønskede utviklingsresultater. Forekomsten av alvorlige misdannelser hos barn født av kvinner som tar karbamazepin under graviditeten er 2 til 3 ganger høyere enn frekvensen på 2-3 % i populasjonen for øvrig. Misdannelser som nevralrørsdefekt (anencefali, hydrocefali, mikrocefali, spina bifida), kraniofaciale defekter som leppe-ganespalte, kardiovaskulære misdannelser, hypospadi, hypoplasi i fingrene og andre anomalier som involverer forskjellige kroppssystemer har blitt rapportert hos barn født av kvinner som brukte karbamazepin under graviditeten. Varig mental hemming og/eller forsinket mental og motorisk utvikling hos barnet kan oppstå. Basert på data fra det nord-amerikanske fødselsregisteret var forekomsten av alvorlige medfødte misdannelser blant mødre som ble eksponert for karbamazepin monoterapi i første trimester 3 %, sammenliknet med 1,1 % blant gravide kvinner som ikke tok antiepileptika. Spesialisert prenatal overvåkning anbefales for å oppdage mulig forekomst av misdannelser. Nevroutviklingsforstyrrelse har blitt rapportert blant barn født av kvinner med epilepsi som brukte karbamazepin alene eller i kombinasjon med andre antiepileptika under graviditeten. Studier av risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for karbamazepin under graviditeten er motstridende, og en risiko kan ikke utelukkes.

Karbamazepin bør ikke gis til kvinner under graviditeten med mindre fordelene anses å oppveie risikoen etter en nøye utredning av andre egnede behandlingsalternativer. Kvinnen skal informeres grundig og kunne forstå risikoen ved å ta karbamazepin under graviditeten. Effektiv antiepileptika-behandling må ikke avbrytes i løpet av graviditeten. Hvis forebyggelse av anfall svekkes eller opphører, kan dette føre til betydelig risiko for både mor og det ufødte barnet og denne risikoen kan være alvorligere enn risikoen for misdannelser.

Bevis tyder på at risikoen for misdannelser ved bruk av karbamazepin kan være doseavhengig. Hvis det, basert på en nøye vurdering av risikoen og fordelene, ikke finnes noe annet egnet behandlingsalternativ og behandling med karbamazepin fortsetter, bør monoterapi og den laveste effektive dosen av karbamazepin brukes, og en jevnlig kontroll av plasmanivåene anbefales. Plasmakonsentrasjonen kan opprettholdes i den nedre delen av det terapeutiske området fra 4 til 12 mikrogram/ml, forutsatt at anfallskontrollen opprettholdes.

Noen antiepileptika, som karbamazepin, har blitt rapportert å redusere folatnivået i serum. Denne mangelen kan bidra til økt forekomst av fødselsdefekter hos barn født av kvinner som behandles med epilepsimedisin. Tilskudd av folsyre anbefales før og under graviditeten. For å forhindre

blødningsproblemer hos barn, har det også blitt anbefalt at vitamin K₁ bør gis til mor i løpet av de siste ukene av svangerskapet, så vel som til det nyfødte barnet. Hos nyfødte bør protrombinnivået bestemmes og behandling med vitamin K₁ vurderes. Enkelte tilfeller av neonatale anfall og/eller respirasjonsdepresjon og abstinenssymptomer (oppkast, diaré) hos barnet er rapportert ved bruk av karbamazepin i kombinasjon med annen antikonvulsiv behandling sent i svangerskapet.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, bør alle anstrengelser gjøres for å bytte til et annet egnet behandlingsalternativ før unntagelse og før hun slutter å bruke prevensjon. Hvis en kvinne blir gravid mens hun tar karbamazepin, bør hun henvises til en spesialist for å revurdere behandlingen med karbamazepin og vurdere andre behandlingsalternativer.

Fertile kvinner

Karbamazepin bør ikke gis til fertile kvinner med mindre den potensielle fordelene anses å oppveie risikoen etter en nøye utredning av andre egnede behandlingsalternativer. Kvinnen skal informeres grundig og kunne forstå den potensielle risikoen for fosterdefekter hvis karbamazepin tas under graviditeten, og derfor viktigheten av å planlegge en eventuell graviditet. En graviditetstest bør vurderes hos fertile kvinner før behandling med karbamazepin.

Fertile kvinner skal benytte en pålitelig form for prevensjon under behandlingen og i to uker etter avsluttet behandling. På grunn av enzyminduksjon kan karbamazepin resultere i manglende terapeutisk effekt av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Fertile kvinner bør derfor gis veiledning om bruk av andre sikre prevensjonsmetoder. Minst én sikker prevensjonsmetode (for eksempel spiral) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrièremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

Amming

Karbamazepin går over i morsmelk. Beregnet dose barnet får i seg er gjennomsnittlig 3,6-4,1 % og maksimalt 5,0 % av morens vekt-justerte daglige dose. Ett tilfelle av alvorlig hudhypersensitivitetsreaksjon hos brystnært barn foreligger. Det har vært rapportert tilfeller av kolestatisk hepatitt hos nyfødte som er eksponert for karbamazepin før fødsel og/eller under amming. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming. Dersom mødre allikevel ammer mens de blir behandlet med karbamazepin bør barnet observeres for mulige hudreaksjoner og hepatobiliære effekter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, særlig i starten av behandlingen. Forsiktighet må utvises.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Initialt forekommer ofte doserelaterte sentralnervøse bivirkninger (svimmelhet, hodepine, ataksi, døsighet, fatigue, dobbeltsyn), gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, oppkast) og allergiske hudreaksjoner, spesielt hvis dosen er for høy eller ved behandling av eldre. Reaksjonene avtar vanligvis etter noen dager, enten spontant eller ved en midlertidig dosereduksjon.

Bivirkninger (tabell 1) er listet etter MedDRA organklassesystem. Innenfor hver systemorganklasse er bivirkningene angitt etter frekvens, med de vanligste bivirkningene først i henhold til følgende frekvensinndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Svært vanlige	Leukopeni
--	-----------

Vanlige	Trombocytopeni, eosinofili
Sjeldne	Leukocytose, lymfadenopati
Svært sjeldne	Agranulocytose, aplastisk anemi, pancytopeni, "pure red cell aplasia", anemi, megaloblastisk anemi, retikulocytose og hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet Sjeldne	En forsinket multiorgan hypersensitivitetsreaksjon karakterisert ved feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, unormale leverfunksjonsverdier og "vanishing bile duct" syndrom (destruksjon av intrahepatiske galleganger), forekommer i ulike kombinasjoner. Andre organer kan også påvirkes (f.eks. lunger, nyrer, bukspyttkjertel, hjerte, tykktarm)
Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, hypogammaglobulinemi
Endokrine sykdommer Svært sjeldne	Økning i blodprolaktin, galaktoré, gynekomasti
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige	Ødem, væskeretensjon, vektøkning, hyponatremi og redusert plasmaosmolalitet pga. en antidiuretisk (ADH)-lignende effekt som i sjeldne tilfeller fører til vannintoksikasjon etterfulgt av letargi, oppkast, hodepine, forvirringstilstand, nevrologiske forstyrrelser
Sjeldne	Folsyremangel, redusert appetitt
Svært sjeldne	Akutt porfyri (akutt intermittert porfyri, og porfyria variegata) ikke-akutt porfyri (porfyria cutanea tarda)
Ikke kjent	Hyperammonemi
Psykiatriske lidelser Sjeldne	Hallusinasjoner (både visuelt og hørsel), depresjon, aggressivitet, agitasjon, rastløshet, forvirringstilstander
Svært sjeldne	Aktivering av psykoser
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige	Ataksi, svimmelhet, søvnighet
Vanlige	Dobbeltsyn, hodepine
Mindre vanlige	Ukontrollerte bevegelser (f.eks. tremor, asterixis, dystoni, tics), nystagmus
Sjeldne	Orofacial dyskinesi, forstyrrelser i øyebevegelser, taleforstyrrelser (f.eks. dysartri, utydelig tale), choreoatetose, perifer nevropati, parestesier, pareser
Svært sjeldne	Nevroleptisk malignt syndrom, aseptisk meningitt med myoklonus og perifer eosinofili, dysgeusi
Øyesykdommer Vanlige	Akkomodasjonsvansker (f.eks. tåkesyn)
Svært sjeldne	Linsefordunkling, konjunktivitt, økt intraokulært trykk
Sykdommer i øre og labyrint Svært sjeldne	Hørselsforstyrrelser (f.eks. tinnitus, hyperakusis,

	hypoakusis, forstyrret oppfatning av tonefrekvens
Hjertesykdommer Sjeldne	Ledningsforstyrrelser
Svært sjeldne	Arytmier, atrioventrikulært blokk med synkope, bradykardi, kongestiv hjertesvikt, forverring av koronar hjertesykdom
Karsykdommer Sjeldne	Hypertensjon eller hypotensjon
Svært sjeldne	Sirkulatorisk kollaps, emboli (f.eks. pulmonal emboli), tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Svært sjeldne	Pulmonal hypersensitivitet karakterisert ved f.eks. feber, dyspné, pneumonitt eller pneumoni
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige	Oppkast, kvalme
Vanlige	Munntørhet
Mindre vanlige	Diaré, konstipasjon
Sjeldne	Abdominale smerter
Svært sjeldne	Pankreatitt, glositt, stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne	Gulsott, hepatitt (kolestatisk, hepatocellulær eller blandet type)
Svært sjeldne	Leversvikt, granulomatøs leversykdom, ”vanishing bile duct” syndrom
Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige	Urticaria (kan bli alvorlig), allergisk dermatitt
Mindre vanlige	Eksfoliativ dermatitt og erythrodermi
Sjeldne	Systemisk lupus erythematosus-lignende syndrom, pruritus
Svært sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse, fotosensitivitetsreaksjon, erythema multiforme og knuterosen, pigmenteringssykdommer, purpura, akne, hyperhidrose, alopeci, hirsutisme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Sjeldne	Muskelsvakhet
Svært sjeldne	Forstyrrelser i benmetabolisme (reduert plasmanivå av kalsium og 25-hydroksy-cholecalciferol)**, artralgi, myalgi, muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier Svært sjeldne	Interstitiell nefritt, nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon (f.eks. albuminuri, hematuri, oliguri og forhøyet urea/azotemi), urinretensjon, forstyrrelser i urinfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Svært sjeldne	Seksuell dysfunksjon/erektile dysfunksjon, unormal spermatogenese (med redusert spermtall og/eller motilitet)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige	Fatigue

Undersøkelser Svært vanlige	Forhøyet gamma-glutamyltransferase (pga. hepatisk enzyminduksjon), vanligvis ikke klinisk relevant
Vanlige	Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet
Mindre vanlige	Forhøyede transaminaser
Svært sjeldne	Forhøyede kolesterolverdier (inkl. HDL-kolesterol- og triglyseridverdier). Unormal tyroideafunksjonstest: reduksjon i L-tyroksin (fritt tyroksin, tyroksin, tri-jodotyronin) og økt TSH i blod, vanligvis uten kliniske manifestasjoner

* rapportert som sjelden i enkelte asiatiske land (se pkt. 4.4).

** se også "Bivirkninger fra spontane bivirkningsrapporter og funn i litteraturen (ukjent frekvens)".

Bivirkninger fra spontane bivirkningsrapporter og funn i litteraturen (ukjent frekvens)

Følgende bivirkninger er erfart under markedsføringen av Tegretol via spontanrapporter og funn i litteraturen. Da disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å gi et pålitelig estimat av frekvens, og frekvensen er derfor kategorisert som ikke kjent. Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Reaktivering av infeksjon med Humant herpesvirus 6.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Benmargssvikt.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Fall (forbundet med ataksi, svimmelhet, søvnighet, hypotensjon og forvirringstilstander på grunn av behandlingen med Tegretol) (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer

Sedasjon, hukommelsessvikt.

Gastrointestinale sykdommer

Kolitt.

Forstyrrelser i immunsystemet

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

Hud- og underhudssykdommer

Akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP), lichenoid keratose, onychomadese.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Det er rapportert tilfeller av redusert bentetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter som har brukt karbamazepin over lang tid. Virkningsmekanismen for hvordan karbamazepin påvirker benmetabolismen er ikke identifisert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisk dose; barn 1-5 år: 0,4-0,8 g, voksne: ca. 2 g. Toksisk plasmakonsentrasjon: $> 45 \mu\text{mol/l}$ ($> 11 \text{ mg/l}$). Symptomer fra sentralnervesystemet, kardiovaskulære effekter eller respirasjonsdepresjon er vanlig ved overdosering.

Sentralnervøse symptomer: CNS depresjon, desorientering, redusert bevissthetsnivå, søvnforstyrrelser, agitasjon, hallusinasjoner, koma, tåkesyn, dysartri, nystagmus, ataksi, dyskinesi, initiell hyperrefleksi senere hyporefleksi, kramper, psykomotoriske forstyrrelser, myoklonus, hypotermi, mydriasis.

Respiratoriske symptomer: Respirasjonsdepresjon, lungeødem.

Kardiovaskulære symptomer: Takykardi, hypotensjon (eller hypertensjon), ledningsforstyrrelser med breddeøkende QRS-kompleks, synkope i assosiasjon med hjertestans.

Gastrointestinalsistem: Brekninger, forsinket magetømming, redusert tarmmotilitet.

Muskel/skjelettsystemet: Rhabdomyolyse kan forekomme ved overdosering.

Renal funksjon: Urinretensjon, oliguri eller anuri, væskeretensjon, vannintoksikasjon (skyldes karbamazepinets ADH-lignende effekt).

Laboratoriefunn: Hyponatremi og økt kreatinfosfokinase. Metabolsk acidose og hyperglykemi kan forekomme.

Behandling

Intet spesifikt antidot. Plasmakonsentrasjonen bør måles for å bekrefte karbamazepin-forgiftning og bestemme alvorlighetsgrad av forgiftningen. Ventrikkeltømming og administrering av aktivt kull. Adekvat behandling av rytmeforstyrrelser. For øvrig gis symptomatisk behandling med observasjon av sirkulasjon og elektrolyttstatus. Kramper behandles med benzodiazepiner (f.eks. diazepam) eller et annet antiepileptika som f.eks. fenobarbital (vær oppmerksom på faren for respirasjonsdepresjon). Hemoperfusjon har vært anbefalt. Det er beskrevet plutselig tilbakefall i forgiftningsforløpet etter en tid (2-3 døgn), noe som kan skyldes forsinket absorpsjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptikum, karboksamidderivat, ATC-kode: N03A F01

Virkningsmekanisme

Delvis ukjent. Årsaken til preparatets antiepileptiske effekt er trolig at karbamazepin stabiliserer hyperstimulerte nervemembraner (blokkerer Na-kanalene), forhindrer gjentatte utladninger, reduserer synaptisk overføring av impulser og hemmer frigjøring av glutamat.

Farmakodynamiske effekter

Antikonvulsivum. Karbamazepin har psykisk aktiverende og stemningsstabiliserende virkning. Forhindrer paroksysmal smerte ved trigeminusneuralgi. Øker den reduserte krampeterskelen ved alkoholabstinens. Reduserer urinvolumet og minsker tørstfølelsen ved diabetes insipidus.

Klinisk effekt og sikkerhet

Retrospektive genomvide studier med japanere og nordeuropeere viste en sammenheng mellom alvorlige hudreaksjoner (SJS, TEN, DRESS, AGEP og makulopapulært utslett) forbundet med karbamazepin-bruk og tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet hos disse pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Relativt langsomt og nærmest fullstendig, påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maks. plasmakonsentrasjon nås i løpet av 24 timer og er ca. 25 % lavere enn for tabletter i samme dose. Depottablettene gir mindre fluktuasjon i plasmakonsentrasjonen, men $C_{\min.}$ er ikke signifikant redusert

ved steady-state sammenlignet med tablettene. Steady-state plasmakonsentrasjonen nås innen 1-2 uker avhengig av pasientens status før behandling, auto-induksjon av karbamazepin, heteroinduksjon av andre legemidler, dose og varighet av behandlingen. Biotilgjengeligheten er omkring 15 % lavere enn for vanlige tabletter.

Distribusjon

70-80 % av karbamazepin bindes til serumproteiner. Konsentrasjonen av uforandret legemiddel i cerebrospinalvæsken og saliva er ca. 20-30 % av plasmakonsentrasjonen. Konsentrasjon i morsmelk er 25-60 % sammenlignet med plasmakonsentrasjonen. Karbamazepin passerer placentabarrieren. Ved antatt fullstendig absorpsjon av karbamazepin er distribusjonsvolumet omkring 0,8-1,9 l/kg.

Biotransformasjon

Metaboliseres i leveren der epoksidveien som gir 10,11-transdiol-derivatet og dets glukuronider som hovedmetabolitter, er den viktigste. Karbamazepin-10,11-epoksid, som er et mellomprodukt i denne metabolismeveien, er farmakologisk aktiv, men har kortere halveringstid enn karbamazepin. Cytokrom P450 3A4 er identifisert som hovedenzymet bak metabolismeringen av karbamazepin til karbamazepin-10,11-epoksid. Human mikrosomal epoksidhydrolase har blitt identifisert som enzymet ansvarlig for dannelsen av 10,11-transdiol-derivatet fra karbamazepin-10,11-epoksid. 9-hydroksy-metyl-10-karbamoyl akridan er en mindre betydningsfull metabolitt som dannes via den samme metabolismeveien som karbamazepin-10,11-epoksid. Etter én peroral dose karbamazepin gjenfinnes ca. 30 % i urin som sluttprodukt av epoksidmetabolismeveien. Karbamazepin metaboliseres også til monohydroksylerte og N-glukuronid forbindelser via UGT2B7.

Eliminasjon

Karbamazepin utskilles hovedsakelig i urinen (72 %) og fæces (28 %). I urinen gjenfinnes 2 % som uomdannet karbamazepin og ca. 1 % som 10,11-epoksid metabolitten. Barn kan ha behov for høyere doser karbamazepin (i mg/kg) enn voksne pga. økt eliminasjon av legemidlet. Det er ingenting som tyder på at kinetikken av karbamazepin er endret hos eldre. Lett eller moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke metabolismen av karbamazepin, mens clearance øker ved alvorlig dysfunksjon, noe som vil kreve en dosereduksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon er det ikke rapportert signifikante endringer i kinetikken.

Etter et enkelt inntak er halveringstiden av uomdannet karbamazepin omkring 36 t. Ved langtidsbehandling forkortes halveringstiden til 16-24 timer pga. enzyminduksjon av monooxygenase systemet i leveren. Ved samtidig behandling med andre enzyminduserende legemidler (fenytoin, fenobarbital) vil halveringstiden forkortes ytterligere til omkring 9-10 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av enkel og gjentatt dose toksisitet og gentoksisitet.

Karsinogenitet

Hos rotter behandlet med karbamazepin i 2 år ble det sett økt forekomst av hepatocellulære tumorer hos hunnrotter og benigne testikkeltumorer hos hannrotter. Disse funnene anses lite klinisk relevante ved terapeutiske doser av karbamazepin

Reproduksjonstoksisitet

Dyrestudier er utilstrekkelige til å utelukke en teratogen effekt av karbamazepin. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter ble det sett redusert vektøkning hos avkom ved et maternalt doseringsnivå på 192 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne: Silika, kolloidal, vannfri, etylcellulose, vandig dispersjon, cellulose, mikrokrySTALLinsk, polyakrylatdispersjon 30 %, magnesiumstearat, krysskarmellosenatrium, talkum.

Drasjering: Hypromellose, makrogolglyserolhydroksystearat, talkum.

Fargestoffer: Jernoksid; rød og gul (E172), titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakke: 2 år.

Boks: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakke: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-boks: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakke: PVC/PE/PVDC/aluminium.

200 mg: Pakninger inneholdende 100 eller 200 depottabletter (blisterbrett à 10 depottabletter).

Pakning inneholdende 200 depottabletter i HDPE-boks med HDPE- eller polypropylenlokk.

400 mg: Pakninger inneholdende 100 eller 200 depottabletter (blisterbrett à 10 depottabletter).

Pakning inneholdende 200 depottabletter i HDPE-boks med HDPE- eller polypropylenlokk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: MTnr. 7239

400 mg: MTnr. 7240

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 200 mg og 400 mg: 10. desember 1987

Dato for siste fornyelse: 200 mg og 400 mg: 10. desember 2007

10. OPPDATERINGSDATO

31.01.2025