
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trimonil retard 150 mg depottabletter
Trimonil retard 300 mg depottabletter
Trimonil retard 600 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder:
Karbamazepin henholdsvis 150 mg, 300 mg og 600 mg

Hjelpestoff med kjent effekt:

Trimonil retard inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter, hvite med delestrek

Delestreken er kun for å dele tablettene for å lette svelgingen og ikke for å dele opp i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- epilepsi, enkle og komplekse partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, samt generaliserte tonisk-kloniske anfall
- genuin trigeminusneuralgi
- alkoholabstinens
- sentralt betinget diabetes insipidus
- symptomatisk lindring av smerter ved diabetesnevropati
- behandling av akutt manisk episode
- profylaktisk behandling av bipolar affektiv lidelse

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For å forhindre innledende, doseavhengige bivirkninger, bør Trimonil retard tilpasses med gradvis oppbygging av dosen. Trimonil depottabletter kan deles for lettere å svelge den, men må ikke tygges. Tablettene kan svelges hele ved måltider eller mellom måltider med litt vann eller oppløses (bli suspendert) i vann først uten at det påvirker depotvirkningen. Hvis tablettene suspenderes må dette gjøres umiddelbart før administrasjon. Daglig dose deles vanligvis i 1 - 2 enkeltdoser.

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: Store individuelle variasjoner, men vanligvis i området 17-50 µmol/liter.

Epilepsi: dosen tilpasses individuelt med gradvis oppbygging. Dosens størrelse bestemmes ut fra pasientens anfall og eventuelle bivirkninger. Monoterapi bør tilstrebes, selv om Trimonil kan kombineres med andre antiepileptika. Omstilling fra et annet antiepileptikum bør skje langsamt og forsiktig. Hvis behandling med Trimonil skal avsluttes, bør dette skje langsamt og gradvis.

Voksne: Trimonil retard administreres i doser med 1 tablett på 150 - 300 mg en gang daglig. Deretter økes dosen med 150 mg per uke til vedlikeholdsdosen på 600 - 1200 mg nås.

Barn: normal vedlikeholdsdose per dag er 10 - 20 mg/kg kroppsvekt som introduseres i gradvis økende doser. Vanlig daglig dose i forhold til alder er som følger: opp til 1 år: 150 mg, 1 - 5 år: 150 - 450 mg, 6 - 10 år: 300 - 600 mg, 11 - 15 år: 600 - 900 mg (dosen deles opp utover dagen). Hos barn under 6 år er legemiddelformer med rask frisetting spesielt egnede, særlig til titrering.

Trigeminusnevralgi: dosen tilpasses individuelt. Fra 150 - 300 mg første dag økes dosen gradvis til smertefrihet inntreffer, vanligvis ved 600 - 900 mg daglig. Dosen kan deretter reduseres til minste effektive vedlikeholdsdose.

Alkoholabstinens: 600 - 900 mg per dag er vanligvis tilstrekkelig dose. Dersom behandlingen startes sent på dagen, bør man likevel gi 600 mg for raskt å oppnå tilstrekkelig krampebeskyttelse. I den akutte fasen kan det være en fordel å administrere karbamazepin sammen med et sedativum/hypnotikum.

Diabetes insipidus: vanlig dose til voksne er 150 - 300 mg to ganger daglig. Dosen for barn reduseres avhengig av alder og vekt.

Diabetesnevropati: vanligvis 300 mg to ganger daglig. I spesielle tilfeller kan dosen økes til 600 mg to ganger daglig.

Maniske episoder/profylaktisk behandling av bipolar affektiv lidelse: dosen tilpasses individuelt med 450 - 1500 mg daglig. Normal dose er 450 - 600 mg fordelt på 2 - 3 doser.

Spesielle populasjoner

En lavere dose er indisert for pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer, nedsatt nyre- eller leverfunksjon og for eldre.

MERK

Før behandlingsstart skal alle pasienter av han-kinesisk og thailandsk opphav screenes for 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 informasjon om genetisk testing og hudreaksjoner i pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- overfølsomhet overfor andre strukturelt nært beslektede forbindelser som tricykliske antidepressiva
- AV-blokk
- benmargsdepresjon eller anamnese med benmargsskade
- leverporfyri eller anamnese med dette (f.eks. akutt intermitterende porfyri, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda)
- samtidig behandling med MAO-hemmere (MAOI) eller innen 14 dager etter seponering av behandling med MAOI (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trimonil retard skal kun brukes etter grundig avveining av mulig nytte mot potensiell risiko.

Forholdsregler og oppfølging er nødvendig. Dette gjelder spesielt hos pasienter med:

- tidligere eller aktive hematologiske forstyrrelser, anamnese med hematologiske reaksjoner overfor andre legemidler
- unormal natriummetabolisme
- myoton dystrofi da forstyrrelser i hjertets impulsledning ofte oppstår hos denne pasientgruppen
- eldre pasienter
- økt intraokulært trykk, alvorlige kardiovaskulære sykdommer, eller lever- eller nyrelidelse, også i anamnesen (se pkt. 4.8)
- administrering av stiripentol (brukt i behandling av SMEI), se pkt. 4.5

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

Pediatrisk populasjon

Trimonil retard skal kun brukes til barn under 6 år etter en grundig nytte/risikoanalyse. Vær oppmerksom på doseringsskjemaet i pkt. 4.2.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Hematologiske forstyrrelser

Agranulocytose og aplastisk anemi har vært assosiert med bruk av karbamazepin; på grunn av den lave forekomsten av disse tilstandene, er det imidlertid ikke mulig å beregne en reell risikovurdering for karbamazepin. Sannsynligheten for forekomst i den ubehandlede befolkningen er på 4,7 tilfeller/million innbyggere/år for agranulocytose og 2,0 tilfeller/million innbyggere/år for aplastisk anemi.

Forbigående eller vedvarende reduksjon i antall blodplater og leukocytter oppstår regelmessig til hyppig i forbindelse med bruk av karbamazepin. I de fleste tilfeller er dette imidlertid forbigående og signaliserer sannsynligvis hverken begynnende aplastisk anemi eller agranulocytose. Det bør utføres en komplett laboratorieundersøkelse, inkludert telling av blodplater og muligens av retikulocytter og måling av serumjern som baselineverdier før behandlingen påbegynnes og deretter med jevne mellomrom (hver uke den første måneden og siden én gang i måneden). Etter 6 måneders behandling er det tilstrekkelig å utføre en kontroll 2-4 ganger i året.

Pasienten skal instrueres om å konsultere lege omgående dersom sår hals, feber, munnsår, hudutslett eller -blødninger (f.eks. blåmerker, petekkial blødning eller purpura) oppstår under behandling med Trimonil retard. Plutselig infeksjon eller hudblødninger kan være et tegn på hurtig nedgang i antall leukocytter eller blodplater. I slike tilfeller bør behandling med Trimonil retard opphøre.

Behandling med Trimonil retard må avsluttes der det er mistanke om alvorlige hudreaksjoner, betydelig benmargsdepresjon, anafylaktisk reaksjon eller leverdysfunksjon. Pasienten skal instrueres om å konsultere lege omgående dersom det oppstår symptomer på hepatitt, som tretthet, dårlig matlyst, kvalme, gulning av huden eller leverforstørrelse.

Alvorlige hudreaksjoner

Livstruende hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert ved bruk av karbamazepin.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og nøye overvåkes for hudreaksjoner. Risikoen for SJS eller TEN er størst i løpet av de første ukene etter behandlingsstart.

Ved symptomer eller tegn på SJS eller TEN (f. eks progressive hudutslett ofte med blemmer eller lesjoner i slimhinnene) bør behandlingen med karbamazepin seponeres.

Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av det legemidlet som er mistenkt å forårsake SJS eller TEN gir best behandlingsresultat og prognose.

Hos pasienter som har utviklet SJS eller TEN ved bruk av karbamazepin, må behandling med karbamazepin ikke startes opp igjen på noe tidspunkt.

Alvorlige og noen ganger fatale hudreaksjoner inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnson syndrom (SJS) har blitt rapportert ved behandling med karbamazepin. Det er estimert at disse reaksjonene forekommer hos 1-6 per 10 000 nye brukere i land med hovedsakelig kaukasiske innbyggere, men risikoen i noen asiatiske land er anslått å være omtrent ti ganger høyere.

Det er økende belegg for at ulike HLA alleler er involvert i å predisponere pasienter for immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.2).

HLA-B*1502 allelet – i han kinesere, thailendere, og andre asiatiske befolkningsgrupper

Ved behandling med karbamazepin har allelet HLA-B*1502 i individer av han-kinesisk og thailandsk opprinnelse vist seg å være sterkt assosiert med risiko for utvikling av alvorlige hudreaksjoner, kjent som Stevens-Johnson syndrom (SJS). 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 ikke behandling med karbamazepin igangsettes med mindre det ikke finnes 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. På bakgrunn av forekomsten av HLA-B*1502 allelet også i andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15% på Filipinene og i Malaysia) kan det vurderes å genteste også disse risikogruppene for forekomst av HLA-B*1502.

Prevalensen av HLA-B*1502 allelet er ubetydelig hos f.eks. befolkningsgrupper av europeisk, afrikansk og latinamerikansk avstamning som har blitt testet og japanere og koreanere (<1%).

Det har ikke blitt vist at allelet HLA-B*1502 kan forutsi risiko for mindre alvorlige hudreaksjoner som hypersensitivitetssyndrom uten kramper eller ikke-alvorlig utslett (makulopapulært utslett).

*HLA-A*3101 allelet – personer av europeisk avstamning og japanere*

Hos personer av europeisk avstamning og japanere er det indikasjoner for at HLA-A*3101 allelet er forbundet med en økt risiko for karbamazepin induerte hudreaksjoner. Disse hudreaksjonene inkluderer SJS, TEN, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), eller mindre alvorlig akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett (se pkt. 4.8). Videre har det blitt vist at 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).

Forekomsten av HLA-A*3101 allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. Prevalensen av HLA-A*3101 allelet er 2-5 % i europeiske befolkningsgrupper og omtrent 10% i japanske befolkningsgrupper.

Risikoen for karbamazepin induerte hudreaksjoner (hovedsakelig mindre alvorlige) i den generelle befolkningen er 5,0%. Hos personer av europeisk avstamning 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.

Om pasienter av europeisk eller japansk avstamming er kjent å være positive for HLA-A*3101 allelet, kan bruk av karbamazepin vurderes dersom det tenkes at fordelene oppveier risikoen.

Andre dermatologiske reaksjoner

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.

Overfølsomhetsreaksjoner

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

Karbamazepin kan utløse overfølsomhetsreaksjoner, inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS eller hypersensitivitetssyndrom), forsinkede multiorgan overfølsomhetsreaksjoner med feber, utslett, vaskulitt, hevelse av lymfeknuter, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatomegali og splenomegali, endringer i leverfunksjonstester og "vanishing bile duct" syndrom (destruksjon og tap av intrahepatiske galleganger), som kan opptre i forskjellige kombinasjoner. Andre organer kan også bli rammet (f.eks. lunge, nyre, bukspyttkjertelen, hjertemuskelen, kolon) (se pkt. 4.8).

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

Hos pasienter med en anamnese med overfølsomhet overfor okskarbazepin, fenytoin, primidon, fenobarbital eller lamotrigin bør Trimonil retard kun gis etter en nøye vurdering av mulig risiko og forventet nytte, på grunn av økt risiko for å utvikle overfølsomhet overfor karbamazepin. Pasienter som har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor karbamazepin bør informeres om at ca. 25 til 30 % av disse pasientene kan få overfølsomhetsreaksjoner overfor okskarbazepin. Risikoen for kryssoverfølsomhet mellom karbamazepin og fenobarbital eller fenytoin er ca. 75 %.

Generelt skal Trimonil retard straks seponeres dersom tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner inntreffer.

Anfall

Trimonil må anvendes med forsiktighet ved behandling av pasienter med blandede epilepsiformer, som inkluderer typiske og atypiske absenser. Hos disse pasientene kan Trimonil forverre krampeanfall. I tilfelle forverring av anfallene skal behandlingen med karbamazepin seponeres umiddelbart.

Lever- og nyrefunksjon

Lever- og nyrefunksjonen skal overvåkes før behandlingen starter og regelmessig etter dette (hver uke den første behandlingsmåneden og deretter hver måned). Etter 6 måneders behandling er 2–4 kontroller i året tilstrekkelig. Dette gjelder særlig for pasienter med kjent leversykdom og for eldre pasienter. Hvis en leverlidelse forverres eller det oppstår en florid leverlidelse, bør behandling med karbamazepin avbrytes umiddelbart.

Det anbefales å fastslå urinstatus og ureanitrogen før og rutinemessig under behandlingen med karbamazepin (se også «Hyponatremi»).

Trimonil retard skal seponeres ved forverring av leverdysfunksjon eller aktiv nyresykdom.

Hyponatremi

Hyponatremi er kjent for å oppstå i pasienter som tar karbamazepin. Hos pasienter med pre-eksisterende nyrelidelser forbundet med lav serumkonsentrasjon av natrium, eller hos pasienter som mottar samtidig behandling med medisiner som gir lavere natriumkonsentrasjon (f.eks. diuretika, legemidler forbundet med utilstrekkelig ADH-sekresjon), bør serumkonsentrasjonen av natrium fastslås før behandling påbegynnes. I utgangspunktet bør serumkonsentrasjoner av natrium siden fastslås etter ca. to uker, og deretter under de første tre månedene av behandling med månedlige intervaller eller etter klinisk behov. De ovennevnte risikofaktorene forekommer særlig hos eldre pasienter. Hvis det oppdages hyponatremi, er væskerestriksjon et viktig tiltak, dersom det er klinisk indikert.

Hypotyreose

Karbamazepin kan redusere serumkonsentrasjonen av thyreoideahormoner gjennom enzyminduksjon, og nødvendiggjør dermed økning i dosen brukt i thyreoideahormon erstatningsterapi hos pasienter med hypotyreose. Derfor anbefales det å overvåke skjoldbruskkjertelfunksjonen slik at man kan justere doseringen for thyreoideahormon erstatningsterapi.

Antikolinerge effekter

Karbamazepin har svak antikolinerg effekt. Pasienter med glaukom og urinretensjon bør derfor observeres nøye under behandling (se pkt. 4.8).

Psykiatrisk virkning

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

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmodstanker 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.

Hormonelle prevensjonsmidler

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. Gjennombruddsblødning er rapportert hos pasienter behandlet med karbamazepin som samtidig bruker hormonelle prevensjonsmidler. Fertile kvinner skal benytte en pålitelig form for prevensjon under behandlingen og i to uker etter avsluttet behandling (se også pkt. 4.5 og 4.6).

Fotosensitivitetsreaksjon

På grunn av faren for fotosensibilisering, bør pasientene beskytte seg mot kraftig sollys under behandling med karbamazepin.

Monitorering av plasmanivåer

Behandlingen kan veiledes og overvåkes ved hjelp av vurdering av plasmakonsentrasjonen. Blodprøver til denne vurderingen må ikke tas før plasmalikevektskonsentrasjonen er oppnådd. Vanligvis vil dette inntreffe etter ca. 2 - 3 ukers behandling. Optimal plasmakonsentrasjon varierer fra pasient til pasient og trolig hos samme pasient på ulike tidspunkt. Hvis subjektive bivirkninger er rapportert, bør også plasmakonsentrasjonen vurderes ved andre tidspunkt enn før morgendosen. Bestemmelse av plasmakonsentrasjonen kan være til hjelp ved vurdering av passende dose. Man bør likevel merke seg at det kliniske bildet skal være avgjørende og det kan være tilfredsstillende i tilfeller der konsentrasjonene er større eller mindre i forhold til vist verdi. Bestemmelse av

serumkonsentrasjonen av karbamazepin kan være nyttig 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 fluktuasjon i plasmanivået. I slike tilfeller anbefales det å kontrollere plasmanivået.

Klinisk evaluering avgjør også hvilke plasmakonsentrasjoner som er optimale for pasienten (type og frekvens på anfall, medisinske og sosiale konsekvenser av anfall og bivirkninger). Følgende tegn på nevrotoksitet skal man være oppmerksom på: ustø gange, ataksi, horisontal nystagmus, hyperrefleksi, muskelrykninger (muskelfascikulasjoner).

Bytte til annen behandling

Brå avslutning av behandling med antiepileptika kan føre til økt risiko for seponeringsanfall. Bytte til behandling med et annet antiepileptikum må derfor ikke skje brått, men gradvis.

I påkrevde tilfeller bør omstilling til et annet antikonvulsivum skje under beskyttelse av et egnet antiepileptikum.

Fall

Behandling med Trimonil retard 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 som har sykdommer eller tilstander eller bruker legemidler som kan øke disse effektene, bør man jevnlig vurdere risikoen for fall ved langvarig bruk av Trimonil retard.

Munnhygiene

Siden behandling med karbamazepin kan gi munntørrehet, er god munnhygiene viktig.

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 fordelene 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 behandlingstart med karbamazepin.

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 avsnitt 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.

Informasjon om hjelpestoffer:

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

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

All behandling med MAO-hemmere skal opphøre minst 2 uker før behandling med karbamazepin startes. Samtidig behandling med MAO-hemmere kan føre til et serotonin syndrom (se pkt. 4.3).

Dekstropropoksyfen kan hemme karbamazepins metabolisme. Kombinasjon bør unngås.

Karbamazepins virkning på plasmakonsentrasjonen av andre legemidler

Karbamazepin induserer cytokrom-P450-systemet (hovedsakelig isoenzym CYP3A4) og transportproteinet P-glykoprotein slik at plasmakonsentrasjonen av substanser som er substrater av cytokrom-P450-systemet og/eller P-glykoprotein kan reduseres, og det kan bli nødvendig å justere dosen av disse i samsvar med kliniske behov. Karbamazepins induksjonseffekt vedvarer i ca. to uker etter at behandlingen er avsluttet.

Dosen av følgende stoffer bør derfor justeres i henhold til de kliniske kravene hvis de administreres sammen med karbamazepin:

- andre antiepileptika (etosuksimid, primidon, valproinsyre, lamotrigin, klonazepam, eslikarbazepinacetat, felbamat, okskarbazepin, fenytoin, tiagabin, topiramat, zonisamid). For å unngå fenytoinforgiftning og subterapeutiske konsentrasjoner av karbamazepin, anbefales det å justere plasmakonsentrasjonen av fenytoin til 13 mikrogram/ml før tilleggsbehandling med karbamazepin påbegynnes.
- benzodiazepiner (alprazolam, klobazam, midazolam - med det resultatet at pasienter kan slutte å respondere på midazolam)
- kardiovaskulære legemidler: kalsiumblokkere (av typen dihydropyridin, f.eks. felodipin, nimodipin), digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin
- nevroleptika (haloperidol, bromperidol, klozapin, olanzapin, paliperidon, risperidon, ziprasidon, quetiapin, aripiprazol)
- kortikosteroider (for eksempel prednisolon, deksametason)
- buprenorfin, fentanyl, tramadol, fenazon, metylfenidat, teofyllin, metadon, kinidin, propanolol, flunarizin
- immunsuppressiver (ciklosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus)
- antidepressiva (citalopram, mianserin, sertralin, mirtazapin)
- trisykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin)
- antimykotika av azoltypen (f.eks. vorikonazol, itrakonazol, med den følge at pasienten ikke nødvendigvis responderer på antimykotika). For pasienter under behandling med vorikonazol eller itrakonazol, må alternative antikonvulsiva anbefales.
- antiemetika (aprepitant, ondansetron)
- fexofenadin (antihistamin)
- proteasehemmere for behandling av HIV (f.eks. indinavir, saquinavir, ritonavir)
- antivirale midler for behandling av hepatitt C (ledipasvir, sofosbuvir)
- cytostatika (imatinib, lapatinib, cyklofosfamid, temsirolimus)
- prazikvantel, albendazol, caspofungin
- tetrasykliner (f.eks. doksisyklin)
- antikoagulantia (dikumarol, acenokumarol, warfarin, fenprokumon, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, edoksaban)
- østrogener, progesteronderivater, hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt 4.4 og 4.6)
- tadalafil, toremifen, rifabutin

Siden karbamazepin motvirker ikke-depolariserende muskelavslappende midler (feks pankuronium bromid), kan en doseøkning bli nødvendig for disse.

Fenytoin og karbamazepin kan ha gjensidige induserende virkninger på metabolismen, som kan medføre eksepsjonelle tilfeller av forvirringstilstander, eventuelt også koma.

Karbamazepin kan senke plasmanivået av bupropion og øke plasmanivået av metabolitten hydroksybupropion, slik at bupropions kliniske effekt og sikkerhet reduseres.

Selv om karbamazepin kan senke plasmanivået av trazodon, synes det å forsterke trazodons antidepressive effekt.

Karbamazepin kan muligens akselerere zotepins metabolisme.

Redusert plasmakonsentrasjon av karbamazepin

Karbamazepin metaboliseres av cytokromsystemet P450 (hovedsakelig av isoenzymet CYP3A4). Induktorer av CYP3A4 kan øke metabolismen av karbamazepin og kan slik muligens forårsake en nedgang i plasmakonsentrasjonen av karbamazepin og terapeutisk effektivitet. Vice versa kan en nedsatt metabolisme av karbamazepin forårsakes av seponering av en CYP3A4-induktor, og dermed føre til en økt plasmakonsentrasjonen av karbamazepin.

Følgende legemidler kan redusere plasmakonsentrasjonen av karbamazepin:

- andre antikonvulsiva: okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon, valproinsyre. For å unngå fenytoinforgiftning og subterapeutiske konsentrasjoner av karbamazepin, anbefales det å justere plasmakonsentrasjonen av fenytoin til 13 mikrogram/ml før man påbegynner tilleggsbehandling med karbamazepin
- bronkodilatorer, antiastmatika, teofyllin, aminofyllin
- midler til behandling av tuberkulose: rifampicin
- cytostatika: doksorubicin, cisplatin
- hudmidler: isotretinoin

Vær oppmerksom på at valproat og primidon øker plasmakonsentrasjonen av den farmakologisk aktive metabolitten i karbamazepin, karbamazepin-10, 11-epoksid.

Samtidig bruk av felbamat kan redusere plasmanivået av karbamazepin og øke plasmanivået av karbamazepin-10,11-epoksid, og samtidig kan plasmanivået av felbamat reduseres.

Som følge av disse gjensidige interaksjonene, anbefales det at plasmanivået overvåkes, spesielt ved samtidig behandling med flere antiepileptika, og at dosen av Trimonil retard justeres ved behov.

Redusert plasmanivå av karbamazepin kan medføre sykdomsforverring, f.eks. tilbakefall av epileptiske anfall, krampeanfall ved multipel sklerose eller tilbakefall av ansiktssmerter eller smerter i munn og svelg.

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 Trimonil. Enzyminduksjonen kan vare 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. Karbamazepinnivået kan øke når johannesurtbehandling avsluttes. Justering av karbamazepindosen kan være påkrevet.

Økt plasmakonsentrasjon av karbamazepin

Karbamazepin metaboliseres hovedsakelig av cytokromsystemet P450 (hovedsakelig ved isoenzymet CYP3A4) til den aktive metabolitten karbamazepin-10,11-epoksid. Det vil si at plasmakonsentrasjonen av karbamazepin kan økes også ved samtidig behandling med hemmere av cytokrom P450.

Følgende legemidler kan øke plasmakonsentrasjonen av karbamazepin:

- analgetika: dektropoksyfen/propoksyfen, ibuprofen
- androgener: danazol
- antibiotika: ciprofloksacin, makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, troleandomycin, josamycin)
- antidepressiva: fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, paroksetin, trazodon, viloksazin, muligens desipramin
- antiepileptika: stiripentol
- antimykotika av azoltypen (f.eks. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). For pasienter under behandling med vorikonazol eller itraconazol, må alternative antikonvulsiva anbefales.
- antihistaminer: terfenadin

-
- platehemmende midler: tiklopidin
 - midler til behandling av tuberkulose: isoniazid
 - antivirale stoffer: proteasehemmere for behandling av HIV (f.eks. ritonavir)
 - kalsiumantagonister (f.eks. verapamil, diltiazem)
 - diuretika: acetazolamid
 - muskelrelaksantia: oksybutynin, dantrolen
 - midler mot ulcus: omeprazol, muligens cimetidin
 - andre: nikotinamid (i høye doser)

Økt plasmanivå av karbamazepin kan gi symptomene som er beskrevet i pkt. 4.8 (f.eks. svimmelhet, tretthet, ustø gange, dobbeltsyn). Derfor skal karbamazepins plasmakonsentrasjon sjekkes og dosen reduseres ved behov, dersom slike symptomer oppstår.

Økt plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten karbamazepin-10,11-epoksid

Menneskelig mikrosomal epoksidhydrolase er blitt identifisert som det enzymet som er ansvarlig for dannelsen av 10,11-transdiol, derivat av karbamazepin-10,11 epoksid. Koadministrasjon av hemmere av menneskelig mikrosomal epoksidhydrolase kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av karbamazepin-10,11-epoksid. Økt plasmanivå av karbamazepin-10,11-epoksid kan føre til symptomene som er beskrevet i pkt. 4.8 (f.eks. svimmelhet, tretthet, ustø gange, dobbeltsyn). Hvis det oppstår slike symptomer, må derfor plasmakonsentrasjonen sjekkes og dosen reduseres om nødvendig. Symptomene kan være forårsaket av: brivaracetam, loksapin, primidon, progabid, quetiapin, valproinsyre, valnoktamid og valpromid.

Andre interaksjoner

Samtidig bruk av karbamazepin og levetiracetam kan øke karbamazepins toksisitet.

Samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat:

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig til en gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepin-10,11-epoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet. Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Ved samtidig bruk av karbamazepin og okskarbazepin har det forekommet fall i karbamazepins plasmanivå på 0–22 % med en samtidig økning i karbamazepin-10,11-epoksids plasmanivå på 30 %.

Kombinasjon av karbamazepin med litium, nevroleptika eller metoklopramid kan i sjeldne tilfeller føre til reversible nevrotoksiske manifestasjoner (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som allerede tar nevroleptika, vil tillegg av karbamazepin kunne øke risikoen for malignt antipsykotikasymptom eller Stevens-Johnsons syndrom.

Levertoksisteten til isoniazid kan økes av karbamazepin.

Samtidig bruk av karbamazepin og visse diuretika (hydroklortiazid, furosemid) kan medføre symptomatisk hyponatremi.

Karbamazepins plasmanivå bør overvåkes ved samtidig bruk av karbamazepin og isotretinoin (virkestoff til behandling av akne).

Samtidig bruk av karbamazepin og paracetamol kan redusere paracetamols biotilgjengelighet. Langvarig bruk av karbamazepin og paracetamol (acetaminofen) kan føre til hepatotoksitet.

Karbamazepin synes å øke eliminasjonen av tyreoidhormoner og øke behovet for disse substansene hos pasienter med hypotyreose. Tyreoidfunksjonsparametre bør derfor måles ved oppstart og avslutning av karbamazepinbehandling hos pasienter som får substitusjonsbehandling. Dosen av tyreoidhormoner bør endres ved behov. Særlig kan samtidig behandling med karbamazepin og andre antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital) påvirke tyreoidfunksjonen.

Samtidig bruk av antidepressiva av serotoninreopptakshemmer typen (f.eks. fluoksetin) kan medføre toksisk serotoninergt syndrom.

Det anbefales å ikke bruke karbamazepin sammen med nefazodon (legemiddel som lindrer depresjon), da karbamazepin gir en uttalt reduksjon av nefazodons plasmanivå, eventuelt et komplett tap av effekt. Ved samtidig bruk av nefazodon og Trimonil retard øker også karbamazepins plasmanivå og plasmanivået av den aktive metabolitten, karbamazepin-10,11-epoksid, reduseres.

Samtidig bruk av karbamazepin og antiarytmika, sykliske antidepressiva eller erytromycin øker risikoen for forstyrrelser i hjertets impulsledning.

Det har vært rapporter om økt biotilgjengelighet og økt plasmanivå av karbamazepin i forbindelse med inntak av grapefruktjuice.

Pasientens alkoholtoleranse kan bli redusert av karbamazepin. Pasienter bør derfor ikke drikke alkohol under behandlingen.

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.

Interferens med serologiske tester

På grunn av dens interferens med HPLC-analyser, kan karbamazepin føre til falske positive resultater for perfenazin-konsentrasjoner. Karbamazepin og dens metabolitt 10,11-epoksid kan føre til falske positive konsentrasjoner av trisykliske antidepressiva i immunoassays av typen fluorescenspolarisering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Fertile kvinner 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. Ved bruk av karbamazepin og/eller valproinsyre under graviditet er det rapportert økt forekomst av nevrallrørsdefekter hos nyfødte. 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 defekter i sentralnervesystemet (anencefali, hydrocefali, mikrocefali, spina bifida), hjerte- og skjelettmisdannelser, hypospadi, kraniofaciale defekter som leppe/ganespalte, kardiovaskulære misdannelser, hypospadi, hypoplasi i fingrene og andre anomalier som omfatter ulike kroppssystemer (også kjent/beskrevet som "føtalt antikonvulsiva syndrom") har blitt rapportert hos barn født av kvinner som brukte karbamazepin under graviditeten. Epidemiologiske studier indikerer at risikoen for spina bifida øker til 1 %, dvs. ca. 10 ganger høyere enn normal forekomst. Varig mental hemming og/eller forsinket mental og motorisk utvikling hos barnet kan oppstå. Spesialisert prenatal overvåkning anbefales for å oppdage mulig forekomst 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 utelukke.

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.

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. Hos nyfødte bør protrombinnivået bestemmes.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, bør alle anstrengelser gjøres for å bytte til et annet egnet behandlingsalternativ før unnfangelse 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.

Enkelte tilfeller av neonatale anfall og/eller respirasjonsdepresjon og abstinenssymptomer (oppkast, diaré, hypofagi) hos barnet er rapportert ved bruk av karbamazepin i kombinasjon med annen antikonvulsiv behandling sent i svangerskapet.

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 avsnitt 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 daglig dose. Ett tilfelle av alvorlig hudhypersensitivitetsreaksjon hos brysternært barn foreligger. Det finnes noen få rapporter om kolestatisk hepatitt i nyfødte som er blitt eksponert for karbamazepin prenatalteller under ammingen. Legemidlet 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.

Fertilitet

Fertile kvinner skal informeres om behovet for planlegging og overvåking av en eventuell graviditet. Det er rapportert om tilfeller av nedsatt fertilitet hos menn og/eller unormal spermatogenese.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som følge av forekomsten av sentralnervøse bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, utmattelse, ataksi, dobbeltsyn, akkomodasjonsforstyrrelser og tåkesyn kan Trimonil retard påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner særlig i starten av behandlingen eller ved høye doser og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som også påvirker sentralnervesystemet. Forsiktighet må utvises da Trimonil retard, selv når det brukes som anvist og uavhengig av underliggende sykdom, kan redusere reaksjonsevnen i en slik grad at evnen til å føre motorkjøretøy, bruke maskiner og utføre arbeid med risiko svekkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene ble gruppert basert på følgende frekvenskonvensjoner:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

De observerte bivirkningene forekom mindre hyppig når karbamazepin ble gitt alene (monoterapi) enn i kombinasjon med andre antiepileptika (kombinasjonsbehandling).

Doserelaterte bivirkninger i sentralnervesystemet og gastrointestinale forstyrrelser forekommer ofte innledningsvis, spesielt hvis dosen er for høy eller ved behandling av eldre pasienter. Allergiske hudreaksjoner er også vanlig. Risikoen for alvorlige hudreaksjoner er størst innledningsvis (se pkt. 4.4).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Ikke kjent: reaktivering av infeksjon forårsaket av humant herpesvirus 6

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: leukopeni*, trombocytopeni*, eosinofili

Mindre vanlige: leukocytose

Sjeldne: agranulocytose, pancytopeni, aplastisk ($< 1/1\ 000$) anemi, megaloblastanemi, retikulocytose, folsyremangel, akutt intermitterende porfyri

Svært sjeldne: ren erytrocyttaplasti, anemi, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda, muligens hemolytisk anemi, miltforstørrelse

Ikke kjent: benmargsdepresjon

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: forsinket multiorganoverfølsomhetssykdom med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, lever- og miltforstørrelse, unormale leverfunksjonsprøver og “vanishing bile duct”-syndrom (progressiv kolestatisk hepatopati med ødeleggelse og bortfall av galleganger i leveren) som forekommer i ulike kombinasjoner, andre organer kan også påvirkes (f.eks. lunger, nyrer, pankreas, myokard, kolon)

Svært sjeldne: akutte, allergiske, generelle reaksjoner, angioødem

Ikke kjent: anafylaktiske reaksjoner, kryssallergireaksjoner med andre antiepileptika

Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: redusert appetitt

Ikke kjent: hyperammonemi

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: forvirring og andre psykotiske symptomer, hallusinasjoner (syn og hørsel), uro, angst, rastløshet, aggressivitet, depresjon, anoreksi, depressivt eller manisk humør

Svært sjeldne: endringer i sinnstilstand som fobididelser, svekkede tankeprosesser, manglende pågangsmot

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: søvnighet, døsighet, ataksi, svimmelhet, tretthet

Mindre vanlige: ufrivillige bevegelser (som tremor, asterixis, dyskinesi, dystoni eller tics), nystagmus, hodepine

Sjeldne: taleforstyrrelser (f.eks. dysartri eller utydelig tale), forstyrrelse av okulær motilitet, perifer nevritt, parestesier, parese, polynevropati, perifer nevropati, aseptisk meningitt med myokloni og eosinofili, dyskinetiske forstyrrelser som orofacial dyskinesi, koreoatetose (ufrivillige bevelser i munn - og ansiktsregionen, som grimaser, fordreide bevegelser)

Svært sjeldne: malignt antipsykotikasyndrom

Det foreligger indikasjoner på at karbamazepin kan medføre forverring av symptomene på multippel sklerose. Som med andre antiepileptika kan anfall forekomme hyppigere med karbamazepin, særlig kan absenser forverres eller utvikles.

Øyesykdommer

Vanlige: akkomodasjonsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn), dobbeltsyn

Sjeldne: katarakt, konjunktivitt

Svært sjeldne: økt intraokulært trykk

Ikke kjent: det er mottatt rapporter om retinotoksisitet hos to pasienter på langtidsbehandling med karbamazepin, dette opphørte etter seponering av karbamazepin.

Sykdommer i øre og labyrint

Sjeldne: tinnitus, hyperakusi

Svært sjeldne: hørselsforstyrrelser, f.eks. hypoakusi, endret stemmeleiefornemmelse

Hjertesykdommer

Sjeldne: forstyrrelser i hjertets impulsledning, bradykardi, arytmi, AV-blokk med synkope, hjertesvikt, stigning eller fall i blodtrykk, forverring av ischemisk hjertesykdom

Svært sjeldne: sirkulasjonssvikt

Karsykdommer

Sjeldne: trombose, tromboembolisykdom (f.eks. lungeemboli), tromboflebitt

Svært sjeldne: vaskulitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: pulmonale overfølsomhetsreaksjoner med feber, dyspné og pneumonitt eller pneumoni (alveolitt)

Ikke kjent: lungefibrose

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme

Vanlige: dårlig matlyst, ubehag, brekninger, oppkast, diaré, forstoppelse, munntørhet

Sjeldne: smaksforstyrrelser, glossitt, stomatitt, abdominale smerter

Svært sjeldne: pankreatitt, gingivitt

Sykdommer i lever og galleveier

Svært vanlige: økte gamma-GT-verdier (som følge av leverenzyminduksjon), vanligvis ikke klinisk relevant

Vanlige: økt blodnivå av alkalisk fosfatase

Mindre vanlige: økte transaminaser

Sjeldne: gulsott, hepatitt (kolestatisk, hepatocellulær eller blandet type), akutt livstruende hepatitt, spesielt i de første behandlingsmånedene

Svært sjeldne: leversvikt, granulomatøs hepatitt, “vanishing bile duct”-syndrom

Hud- og underhudssykdommer

Det er økende belegg for en sammenheng mellom genetiske markører og forekomsten av hudbivirkninger som SJS, TEN, DRESS, AGEP og makulopapulært utslett. Disse reaksjonene er blant japanske og europeiske pasienter blitt rapportert å være forbundet med bruk av karbamazepin og tilstedeværelse av HLA-A*3101 allelet. Blant personer av han-kinesisk, thailandsk og noen annen asiatisk avstamming er det vist en sterk sammenheng mellom en annen markør, HLA-B*1502, og utvikling av SJS og TEN (se pkt. 4.2 og 4.4 for mer informasjon).

Svært vanlige: allergiske hudreaksjoner, urticaria, som kan være alvorlig

Sjeldne: erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, erythroderma, hårtap, erythema nodosum, hirsutisme, endret pigmentering i huden, kløe, akne, purpura, svette, fotosensitivitet

Svært sjeldne: Alvorlige hudbivirkninger (Severe cutaneousadversereactions (SCARs): Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Ikke kjent: vitiligo, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose, AGEP), lichenoid keratose, onychomadesis

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: myalgi, leddsmerter, muskelkramper, muskelsvakhet, systemisk lupus erythematosus, SLE-liknende reaksjoner

Ikke kjent: benbrudd

Redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og benbrudd har blitt rapportert hos pasienter som får langtidsbehandling med Trimonil retard. Mekanismen for hvordan Trimonil retard påvirker benmetabolisme er ikke kjent.

Sykdommer i nyre og urinveier

Sjeldne: proteinuri, økt kreatininnivå, tubulointerstitiell nefritt, nyreinsuffisiens, hematuri, oliguri, pollakisuri, urinretensjon

Svært sjeldne: økt blodurea/azotemi, nyresvikt, hyppig vannlating, dysuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: svekket seksualfunksjon, redusert libido, erektil dysfunksjon, redusert fertilitet hos menn og/eller unormal spermatogenese (lavt spermtall og/eller -motilitet)

Svært sjeldne: økt prolaktinnivå med eller uten kliniske manifestasjoner som galaktoré og gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: utmattelse

Undersøkelser

Vanlige: ødem, væskeretensjon, vektøkning, hyponatremi, redusert osmolaritet i blodplasma som følge av en antidiuretisk hormon (ADH)-liknende effekt, som i sjeldne tilfeller medfører vannforgiftning etterfulgt av letargi, oppkast, hodepine, forvirringstilstander og andre nevrologiske forstyrrelser

Sjeldne: unormale tyreoidfunksjonsprøver: lav l-tyroksin (fritt tyroksin, tyroksin, trijodtyronin) og økt nivå av tyreoidstimulerende hormon i blodet, vanligvis uten kliniske symptomer

Svært sjeldne: redusert serumnivå av kalsium og 25-hydroksykolekalsiferol, som medfører osteomalasi, høyt kolesterol, inkludert HDL-kolesterol og triglyserider, økt serumnivå av fritt kortisol, hypogammaglobulinemi

Ikke kjent: redusert vitamin B12-nivå og økt serumnivå av homocystein

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Ikke kjent: fall (forbundet med ataksi, svimmelhet, søvnighet, hypotensjon og forvirringstilstander på grunn av behandlingen med Trimonil retard) (se pkt. 4.4).

* En moderat reduksjon i leukocytter eller blodplater forekommer ofte, men er svært ofte forbigående og ikke vanligvis knyttet til alvorlig påvirkning av benmargen.

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 µmol/liter (> 11 µg/ml)

Inntak, utilsiktet eller med selvmordshensikt, med en plasmakonsentrasjon på 38 µg/ml er overlevd.

Det foreligger rapporter om forgiftning (etter inntak av karbamazepin med selvmordshensikt eller utilsiktet), enkelte med fatale følger.

Ved forgiftning, må muligheten for forgiftning forårsaket av flere legemidler, for eksempel ved inntak av flere typer legemidler ved selvmordsforsøk, alltid vurderes.

Symptomer på forgiftning

Symptomene beskrevet under pkt. 4. 8 kan forsterkes ved inntak av en overdose karbamazepin.

Symptomer på overdosering sees vanligvis i sentralnervesystemet, hjerte- og karsystemet eller som respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.8):

svimmelhet, ataksi, døsighet, sløvhhet, koma, kvalme, oppkast, forsinket ventrikkeltømming, rastløshet, forvirring, ufrivillige bevegelser, dysartri, mydriasis, nystagmus, rødming, urinretensjon, cyanose, opistotonus, unormale reflekser (svekkede eller økte).

Følgende andre symptomer kan forekomme:

tremor, opphisselse, tonisk-kloniske kramper, hypotermi, respirasjons- og kardiovaskulære forstyrrelser, i de fleste tilfeller med hypotonisk blodtrykk (men av og til hypertensjon), takykardi og AV-blokk, redusert bevissthet, eventuelt respirasjons- og hjertestans.

EEG-dysrytmier og EKG-forandringer (arytmier, impulsledningsforstyrrelser) kan oppstå. Endrede laboratorieparametre er målt i isolerte tilfeller: leukocytose, leukopeni, nøytropeni, glukosuri, acetonuri.

Det har forekommet noen få tilfeller der rhabdomyolyse ble rapportert i forbindelse med karbamazepins toksisitet.

Behandling av forgiftning

Det foreligger hittil ingen spesiell motgift. Ventrikkeltømming (emetikum, aspirasjon, skylling) reduksjon av absorpsjon ved tilførsel av medisinsk kull eller laksantium, og symptomatisk behandling kan være nødvendig. Overvåking av hjertefunksjonen og nøyaktig korrigering av elektrolyttbalansen (hyponatremi) bør foretas.

Egnede antikonvulsiva bør gis ved krampeanfall. Bruk av barbiturater anbefales ikke på grunn av fare for å indusere respirasjonsdepresjon, spesielt hos barn.

Hemoperfusjon med kullfilter har vært anbefalt. Hemodialyse er rapportert å være et effektivt alternativ for behandling av overdosering med karbamazepin. Det er beskrevet plutselige tilbakefall i tilstanden etter 2 - 4 dager. En mulig forklaring kan være forsinket absorpsjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika. ATC-kode: N03AF01

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Trimonil retard, karbamazepin, har kjemisk strukturlikhet med tricykliske antidepressiva. Karbamazepins virkningsmekanisme er ikke klarlagt.

Farmakodynamisk effekt

Karbamazepin stabiliserer hyperstimulerte nervemembraner (blokkerer Na-kanalene), forhindrer gjentatte utladninger, reduserer synaptisk overføring av impulser og hemmer reopptak av katekolamin samt frigjøring av glutamat.

Farmakodynamisk effekt: Trimonil har en psykisk aktiverende og stemmingsstimulerende effekt. Trimonil forhindrer paroksysmale smerteanfall ved trigeminusnevralgi. Ved alkoholabstinens og epilepsi hever Trimonil den senkede anfallsterskelen og reduserer derved risikoen for anfall, og letter abstinenssymptomene. Reduserer urinvolumet og reduserer tørsten ved diabetes insipidus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Karbamazepin absorberes relativt sakte og nesten fullstendig etter oral administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 4 - 24 timer hos voksne. Plasmakonsentrasjons toppen er 25 % lavere etter depottabletter enn etter vanlige karbamazepintabletter.

Biotilgjengeligheten på depottabletter er 10 - 20 % lavere enn for vanlige karbamazepintabletter. Det er ikke spesielt store variasjoner i de laveste plasmanivåene mellom vanlige tabletter og depottabletter. Samtidig matinntak påvirker hverken hastigheten eller omfanget av absorpsjonen av Trimonil retard i særlig stor grad.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 0,8 - 1,9 l/kg.

Karbamazepin binder seg til plasmaprotein i et forhold på 70 - 80 %. Hos ammende mødre har karbamazepinnivåer på 25 - 60 % av plasmakonsentrasjonen vært målt i morsmelken. Karbamazepin går over i placenta. Karbamazepinkonsentrasjonen i saliva reflekterer proteinbindingen i plasma (20 - 30 %).

Biotransformasjon

Karbamazepin metaboliseres nesten fullstendig i leveren. Ca 97 % av en enkel dose utskilles som metabolitter, hvorav 72 % i urinen og 28 % i feces. Minst 3 % av administrert dose utskilles i urinen som uforandret karbamazepin. Hovedmetabolitten er 10, 11-epoksid. Hos mennesker består den hovedsakelig av trans-diolderivat av 10, 11-epoksid.

Eliminasjon

Etter en enkel dose er halveringstiden for karbamazepin i plasma ca 35 t. Ved langtidsbehandling kan halveringstiden bli kortet ned til ca 16 - 24 t, trolig på grunn av enzyminduksjon. Sammen med andre enzyminduserende antiepileptika, kan halveringstiden kortes ned ytterligere til 9 - 10 t.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rotter behandlet med karbamazepin i 2 år hadde økt hyppighet av tumorer i leveren. Det er ikke klarlagt hvilken betydning dette har ved bruk hos mennesker.

Karbamazepin viste ingen mutagene egenskaper i forsøk med bakterier eller mammalske celler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Magnesiumstearat

Metakrylsyrepolymer (Eudragit RS MP og Eudragit L)

Natriumstivelseglykolat (type A)

Talkum

Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger

100 depottabletter

200 depottabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

DESITIN ARZNEIMITTEL, GMBH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Trimonil retard 150 mg: 7859
Trimonil retard 300 mg: 7223
Trimonil retard 600 mg: 7224

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Trimonil retard 150 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 26.05.93
Dato for siste fornyelse: 12.12.2006

Trimonil retard 300 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 07.12.87
Dato for siste fornyelse: 12.12.2006

Trimonil retard 600 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 07.12.87
Dato for siste fornyelse: 12.12.2006

10. OPPDATERINGSDATO

20.06.2024