

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Carbamazepine Essential Pharma 125 mg suppositorier
Carbamazepine Essential Pharma 250 mg suppositorier

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Carbamazepine Essential Pharma 125 mg: 1 suppositorium innehåller 125 mg karbamazepin
Carbamazepine Essential Pharma 250 mg: 1 suppositorium innehåller 250 mg karbamazepin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Suppositorium

Vita till nästan vita, torpedformade suppositorier.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingstiden med Carbamazepine Essential Pharma suppositorier bör inte överstiga 7 dygn. Anledningen är att den kliniska erfarenheten för Carbamazepine Essential Pharma suppositorier är begränsad till 7 dygn som ersättningsbehandling hos epilepsipatienter som inte kan ta oral epilepsibehandling.

Monoterapi bör eftersträvas men Carbamazepine Essential Pharma kan kombineras med andra antiepileptika. Carbamazepine Essential Pharma bör insättas med en låg daglig dos som långsamt ökas tills att optimal dos nås. Karbamazepindosen ska anpassas efter behovet för varje enskild patient för att uppnå adekvat anfallskontroll. Vid insättning av Carbamazepine Essential Pharma kan dosen av eventuell annan pågående behandling med antiepileptika bibehållas, anpassas (om nödvändigt) eller utsätts långsamt och med försiktighet (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner och avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Om Carbamazepine Essential Pharma utsätts bör detta ske långsamt och stegvis. Under graviditet bör Carbamazepine Essential Pharma förskrivas på strikt indikation och som monoterapi.

Administreringsätt

Om man byter från oral formulering till suppositorium måste dosen i form av suppositorium ökas med 25% (se avsnitt 5.2 Farmakokinetik).

Vuxna

Om Carbamazepine Essential Pharma suppositorier används istället för orala formuleringar bör maximal dygnsdos ej överstiga 1000 mg uppdelat på 250 mg 4 gånger dagligen (var sjätte timme).

För Carbamazepine Essential Pharma suppositorier finns endast kliniska data för epilepsi.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion/Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska data för karbamazepin från patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion finns tillgängliga.

Pediatrik population/Barn och ungdomar

Om Carbamazepine Essential Pharma suppositorier används istället för orala formuleringar bör maximal dygnsdos ej överstiga 1000 mg uppdelat på 250 mg 4 gånger dagligen (var sjätte timme).

För Carbamazepine Essential Pharma suppositorier finns endast kliniska data för epilepsi.

Behandlingskontroll

Behandlingen kan styras och kontrolleras med ledning av det kliniska svaret och vid behov med plasmakoncentrationsbestämningar. Blodprov för sådan bestämning ska alltid tas först sedan jämviktskoncentration i plasma uppnåtts. Detta bör som regel ske efter cirka 2-3 veckors behandling. Den optimala plasmakoncentrationen varierar mellan olika individer och troligen även hos samma individ vid olika tidpunkter. Om uppgift om subjektiva biverkningar förekommer bör plasmakoncentrationen bestämmas även på andra tider än före morgondos.

För att förebygga initiala dosberoende biverkningar bör Carbamazepine Essential Pharma insättas i långsamt stigande dos. Vid fastställande av slutlig dos bör hänsyn tas till patientens anfallssituation och eventuella biverkningar. Ett hjälpmedel vid bedömning av lämplig slutlig dos är plasmakoncentrationsbestämningar, 20-40 $\mu\text{mol/l}$ (5-10 $\mu\text{g/ml}$) är vägledande plasmanivåer. Det bör dock observeras att den kliniska bilden bör vara avgörande och den kan vara tillfredsställande vid koncentrationer såväl över- som understigande de angivna. Klinisk bedömning avgör alltså vilken plasmakoncentration som är optimal för den enskilde patienten (anfallstyp, anfallsfrekvens, medicinska, sociala följder av anfallen, biverkningar).

Lever- och njurfunktion bör kontrolleras före behandlingens början och därefter om det finns klinisk indikation.

Innan beslut om att starta behandling, bör patienter med hankinesiskt eller thailändskt ursprung om möjligt screenas för HLA-B*1502 då denna allel starkt förutsäger risken för svår karbamazepin-relaterad Stevens-Johnson Syndrom (SJS) (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre patienter och patienter med förhöjt intraokulärt tryck, allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lever- eller njursjukdom inklusive urinretention ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Samtidig behandling med MAO-hämmare bör undvikas. Minst 14 dagar bör förflyta innan patienter som tidigare behandlats med MAO-hämmare insätts på behandling med karbamazepin (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Utsättande

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

Hematologiska effekter

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

Anfall

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

Leverfunktion

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

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolis (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. I länder med främst en kaukasisk population uppskattas dessa reaktioner att inträffa hos 1-6 av 10 000 nya användare men i vissa asiatiska länder uppskattas förekomsten att vara ungefär 10 gånger högre. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS och TEN utvecklas under behandlingens första månader. Patienter som fått allvarliga hudreaktioner kan behöva läggas in på sjukhus eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och dödliga. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t.ex progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Carbamazepine Essential Pharma avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. Om en patient har utvecklat SJS eller TEN vid användning av karbamazepin, får patienten aldrig behandlas med karbamazepin igen.

Farmakogenomik

Det finns allt fler belegg för betydelsen av olika HLA alleler i predisponerade patienter för immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt).

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

HLA-B*1502 hos individer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den svåra hudreaktionen Stevens-Johnson syndrom (SJS) vid behandling med karbamazepin. Frekvensen av allelen HLA-B*1502 varierar från 2 till 12% i hankinesiska populationer och är cirka 8% i thailändska populationer. Om möjligt bör dessa individer screenas för denna allel innan man börjar behandlingen med karbamazepin (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt). Om individen visar positivt testresultat, bör inte behandlingen med karbamazepin påbörjas om det finns något annat terapeutiskt alternativ. Patienter som testas negativt för HLA-B*1502 har låg risk att drabbas av SJS, men reaktionen kan fortfarande mycket sällsynt förekomma.

Det finns vissa uppgifter som tyder på en ökad risk för allvarliga karbamazepin-associerade TEN/SJS i andra asiatiska populationer. På grund av frekvensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15% i Filippinerna och i Malaysia) kan genetisk testning på riskgrupper för förekomst av HLA-B*1502 övervägas. Allelfrekvenser om upp till cirka 2% till 6% har rapporterats i Korea respektive Indien.

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

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

*Allel HLA-A*3101 – Europeisk härkomst och japansk population*

Det finns vissa uppgifter som tyder på att HLA-A*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepin-inducerade hudbiverkningar hos individer med europeisk härkomst och japaner. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS), samt de mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulösa utslag (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

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

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

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

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

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

Andra hudreaktioner

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

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

Hyponatremi

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

Hypotyreos

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

Självmondsbeteende

Suicidtankar och självmondsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmondsbeteende. Mekanismen för denna är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för karbamazepin.

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

Antikolinerga effekter

Eftersom Carbamazepine Essential Pharma kan medföra muntorrhet, bör noggrann munhygien iakttagas (tandborstning med fluortandkräm 2 gånger dagligen).

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem och anafylaxi har rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.8).

Carbamazepine Essential Pharma kan utlösa överkänslighetsreaktioner inklusive läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), en fördröjd överkänslighet av multi-organ karaktär med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala levervärden och destruktions av intrahepatiska gallvägar som kan inträffa i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon). (Se avsnitt 4.8 Biverkningar). HLA-A*3101 allelen har visats vara associerad med uppkomst av överkänslighetssyndrom inklusive makulopapulöst utslag. Patienter som uppvisat överkänslighetsreaktioner efter intag av karbamazepin bör informeras om att cirka 25-30% av dessa patienter kan uppleva överkänslighetsreaktioner med oxkarbazepin. Enstaka fall talar för att korsöverkänslighet även kan förekomma mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin, primidon och fenobarbital).

Generellt gäller att Carbamazepine Essential Pharma omedelbart ska utsättas om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner uppkommer.

Fertila kvinnor

Karbamazepin kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6).

Karbamazepin ska inte ges till fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret om de tar karbamazepin under graviditeten.

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

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin leda till utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).

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

Interaktioner

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

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

Karbamazepin är en potent inducerare av CYP3A4 och andra fas I och fas II enzymssystem i levern varför plasmakoncentrationen kan minskas för samadministrerade läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 genom induktion av metaboliseringen. Se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Samtidig användning av karbamazepin och direktverkande orala antikoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban och edoxaban) medför pga reducerad klinisk effekt av direktverkande orala antikoagulantia en risk för trombos. Om samtidig användning är nödvändigt rekommenderas därför noggrann övervakning av tecken och symtom på trombos. Se avsnitt 4.5.

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska informeras om att samtidig användning av Carbamazepine Essential Pharma med hormonella preventivmedel kan medföra att preventivmedel av denna typ blir ineffektiva (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner samt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning). Alternativa icke-hormonella preventivmetoder rekommenderas vid behandling med Carbamazepine Essential Pharma.

Fall

Behandling med karbamazepin har förknippats med ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion och sederig (se avsnitt 4.8) som kan leda till fall med risk för frakturer eller andra skador. För patienter med sjukdomar, tillstånd eller tar läkemedel som kan förvärra dessa effekter, bör en fullständig riskbedömning för fall regelbundet övervägas för patienter som står på långtidsbehandling med Carbamazepine Essential Pharma.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Farmakodynamiska interaktioner

Användning av Carbamazepine Essential Pharma rekommenderas inte i kombination med monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare). Innan Carbamazepine Essential Pharma ges bör minst 14 dagar efter utsättning av MAO-hämmare förflyta, eller längre om den kliniska situationen tillåter (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

Karbamazepin inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym av typen CYP3A, CYP2C och transportproteinet p-glykoprotein (Pgp). Därför kan samtidig behandling med karbamazepin öka nedbrytningen av det stora antal läkemedel vars metabolism katalyseras av CYP3A- och CYP2C-enzym. Plasmanivåerna av sådana läkemedel kan därmed reduceras med minskad eller utebliven effekt som följd. En induktion av Pgp kan leda till sänkta plasmanivåer och minskad distribution av läkemedel som transporteras av detta protein. Den inducerande effekten av karbamazepin når sitt maximum efter ca 2 veckors behandling med karbamazepin och kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling.

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

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

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av karbamazepin

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

Analgetika, anti-inflammatoriska medel: dextropropoxifen, ibuprofen.
Androgener: danazol.

Antibiotika: makrolider (t.ex erytromycin, troleandomycin, josamycin, klaritromycin), ciprofloxacin.

Antidepressiva: desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, paroxetin, trazodon, viloxazin.

Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin.

Antimykotika: azoler (itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Alternativa antikonvulsiva kan rekommenderas till patienter som behandlas med vorikonazol eller itrakonazol.

Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol.

Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil.

Karbanhydrashämmare: acetazolamid.

Neuroleptika: olanzapin.

Spasmolytika: oxybutynin och dantrolen.

Trombocyttaggregationshämmande medel: tiklopidin.

Virushämmande medel: proteashämmare för behandling av HIV (t.ex ritonavir).

Andra interaktioner: grapefruktjuice, nikotinamid (hos vuxna endast i höga doser).

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

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

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

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

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

Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid kan leda till biverkningar (t.ex. yrsel, sömnhet, ataxi, diplopi) ska dosen av karbamazepin anpassas och/eller plasmakoncentrationerna följas upp, vid samtidig användning av de substanser som beskrivs nedan:

Neuroleptika: loxapin, quetiapin.

Antiepileptika: progabid, valproinsyra, valnoktamid, valpromid, primidon, brivaracetam.

Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin

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

Antiepileptika: felbamat, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning eller subterapeutiska koncentrationer av karbamazepin rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationen för både fenytoin och karbamazepin) och fosfenytoin, primidon samt möjligen klonazepam.

Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin, aminofyllin.

Tuberkulosmedel: rifampicin.

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

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

Effekter av karbamazepin på andra läkemedels farmakokinetik

Karbamazepin kan genom sin inducerande effekt på metaboliserande enzym och transportproteinet P-gp ge kraftigt reducerade plasmakoncentrationer av ett stort antal läkemedel. Monitorering av effekt eller plasmakoncentrationer av samadministrerade läkemedel rekommenderas de första veckorna efter insättning av karbamazepin liksom vid utsättande av karbamazepin.

Kombination med midazolam bör undvikas.

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

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

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

Antibiotika: doxycyklin, rifabutin.

Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, tricykliskt antidepressiva (t.ex imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin) (Se också Farmakodynamiska interaktioner).

Anthelmintika: prazikvantel, albendazol.

Antiemetika: ondansetron, aprepitant.

Antiepileptika: klobazam, klonazepam, etosuximid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproinsyra, zonisamid, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning eller subterapeutiska koncentrationer av karbamazepin rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationen för både fenytoin och karbamazepin).

Antikoagulantia: orala antikoagulantia (t.ex warfarin, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban och edoxaban).

Antikonceptionella medel: hormonell antikonception (alternativa antikonceptionella metoder bör övervägas).

Antimykotika: itrakonazol, vorikonazol. Alternativa antikonvulsiva kan rekommenderas till patienter som behandlas med vorikonazol eller itrakonazol.

Antineoplastika: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Anxiolytika: alprazolam, midazolam.

Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin.

Immunsuppressiva medel: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Kardiovaskulära medel: felodipin, nimodipin, digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, ivabradin.

Kortikosteroider (t.ex prednisolon, dexametason).

Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.

Neuroleptika: klozapin, haloperidol, bromperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Thyroideahormoner: levotyroxin.

Virushämmande medel: proteashämmare för behandling av HIV (t.ex indinavir, ritonavir och saquinavir).

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

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

Fenytoin: Karbamazepin och fenytoin kan inducera varandras metabolism.

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

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

Lamotrigin: Efter insättning av lamotrigin till vuxna patienter som redan behandlades med karbamazepin i höga doser (1,2-2,8 g/dag) steg koncentrationen av epoxidmetaboliten med cirka 45%. Denna kinetiska interaktion har ej bekräftats i andra studier där dock den använda dosen av karbamazepin ej angivits. Lamotrigin har ingen effekt på kinetiken av en engångsdos av karbamazepinepoxid. Vid kombinationsbehandling tycks risker för biverkningar såsom yrsel och dubbelseende öka, men detta kan vara resultatet av additiva farmakodynamiska effekter. I ett stort patientmaterial omfattande 302 patienter var plasmakoncentrationen av lamotrigin signifikant lägre (50-70%) hos dem som behandlades med karbamazepin jämfört med kontroller.

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

Midazolam: Patienter med epilepsi behandlade med karbamazepin fick en drygt 90%-ig sänkning av en oral engångsdos av midazolam jämfört med en kontrollgrupp. Mekanismen är

sannolikt induktion av CYP3A. Samtidigt sågs kraftigt reducerade effekter av midazolam. Denna kombination bör undvikas.

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

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

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

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

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

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

Valproinsyra: Karbamazepin ökar metabolismen av valproat genom enzyminduktion. När karbamazepin utsätts efter kombinationsbehandling med valproat kan plasmakoncentrationen av valproat stiga eftersom induktionen av dess metabolism upphör. Valproinsyra å sin sida hämmar enzymet epoxidhydrolas, som metaboliserar karbamazepins aktiva metabolit karbamazepinepoxid. Detta leder till ökade halter av epoxiden i plasma.

Interferens med serologiska tester

Karbamazepin kan leda till falskt positiva perfenazinkoncentrationer vid HPLC-analys på grund av interferens.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk förknippad med antiepileptiska läkemedel i allmänhet

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

polyterapi kan variera beroende på vilka specifika läkemedel som använts och kan vara högre vid polyterapikombinationer som inkluderar valproat.

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

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

Risker förknippade med karbamazepin

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

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

Det finns uppgifter som tyder på att risken för missbildning med karbamazepin kan vara dosberoende. Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, ska lägsta effektiva dos av karbamazepin användas och monoterapi eftersträvas, dessutom rekommenderas övervakning av plasmanivåerna. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av behandlingsintervallet 4–12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls.

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

I några fall har kramper och/eller andningsdepression rapporterats hos nyfödda vars mödrar behandlats med karbamazepin, i vissa fall tillsammans med andra antiepileptika. Det har även

rapporterats några fall med kräkning, diarré och/eller minskat intag av modersmjölk hos nyfödda. Dessa symtom kan tyda på en utsättningsreaktion hos barnet.

Med beaktande av ovanstående data:

- Carbamazepine Essential Pharma ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt (om fördelen för modern klart uppväger den potentiella risken för fostret). Om kvinnor som behandlas med Carbamazepine Essential Pharma blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas igen. Minsta effektiva dos ska ges och monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt, åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av det terapeutiska intervallet 4-12 µgram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls. Det finns tecken som tyder på att risken för missbildningar med karbamazepin kan vara dosberoende, dvs. vid en dos <400 mg per dag var frekvensen av missbildningar lägre än vid högre doser av karbamazepin.
- Patienter bör upplysas om den ökade risken för missbildningar och även erbjudas fosterdiagnostik.
- Under graviditet ska inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

Övervakning och förebyggande åtgärder

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

Fertila kvinnor

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

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder. Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar i kliniska studier och från spontanrapporter

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

Tabell 1:

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:

Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili

Mindre vanliga:

Leukocytos

Sällsynta:

Agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, megaloblastisk anemi, retikulocytos

Mycket sällsynta:

Röd blodkroppsaplasi

Ingen känd frekvens:

Anemi

Immunsystemet

Sällsynta:

Fördröjd överkänslighetsreaktion som innefattar flera organ med hudrodnad, vaskulit, lymfadenopati, störningar vilka efterliknar lymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepato-splenomegali, onormala levervärden och destruktion av intrahepatiska gallvägar. Dessa kan inträffa i olika kombinationer, också andra organ kan påverkas t.ex njurar, bukspottkörtel, myokardiet samt kolon. SLE-liknande syndrom

*Ingen känd frekvens:
Mycket sällsynta*

Hypogammaglobulinemi
Anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet

Sällsynta:

Gynekomasti, galaktorré

Metabolism och nutrition

Vanliga:

Hyponatremi (vätskeretention), nedsatt aptit

Sällsynta:

Folatbrist, vattenintoxikation (SIADH), akut porfyri (akut intermittent porfyri)

Ingen känd frekvens:

Akut porfyri (porfyria variegata), icke-akut porfyri (porfyria cutanea tarda), hyperammonemi

Psykiska störningar

Sällsynta:

Hallucinationer, depression, aggressivitet, agitation, rastlöshet, konfusion och aktivering av psykotiska symtom, oro

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:

Ataxi, yrsel

Vanliga:

Diplopi

Mindre vanliga:

Huvudvärk, ofrivilliga rörelser (tremor, dystonier, tics), nystagmus, dyskinesi

Sällsynta:

Ögonmotilitetsstörning, dysartri, perifera neuropatier, parestesier, muskelsvaghet, aseptisk meningit med myoklonus och perifer eosinofili
Malignt neuroleptikasyndrom

Mycket sällsynta:

Ögon

Vanliga:

Ackommodationsstörningar

Sällsynta:

Linsgrumling, konjunktivit

Öron och balansorgan

Sällsynta:

Tinnitus, hyperakusi

Mycket sällsynta:

Hypoakusi, förändrad tonuppfattning

Hjärtat

Sällsynta:

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

Blodkärl

Sällsynta:

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:

Pulmonella överkänslighetsreaktioner

Magtarmkanalen

<i>Mycket vanliga:</i>	Kräkningar, illamående
<i>Vanliga:</i>	Muntorrhet, rektal irritation
<i>Mindre vanliga:</i>	Diarré, obstipation
<i>Sällsynta:</i>	Buksmärtor, dysgeusi, glossit, stomatit
<i>Mycket sällsynta:</i>	Pankreatit
Lever och gallvägar	
<i>Sällsynta:</i>	Hepatit, destruktions av intrahepatiska gallvägar
<i>Mycket sällsynta:</i>	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	
<i>Vanliga:</i>	Urtikaria, hudutslag
<i>Sällsynta:</i>	Exfoliativ dermatit, fotosensibilitet, erythema multiforme, erythema nodosum, förändrad pigmenteringsstörning, purpura, klåda, acne, svettningar, alopeci, hirsutism
<i>Mycket sällsynta:</i>	Angioödem, allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Sällsynta:</i>	Osteomalaci efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, ledvärk, muskelvärk, muskelkramper
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Osteoporos efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion
Njurar och urinvägar	
<i>Sällsynta:</i>	Tubulointerstitiell nefrit, proteinuri, kreatininstegring, njurinsufficiens, hematuri, oliguri, pollakisuri, urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Sällsynta:</i>	Sexuell funktionsnedsättning
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Störning av spermatogenesis (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga:</i>	Trötthet
<i>Sällsynta:</i>	Feber
Undersökningar	
<i>Mycket vanliga:</i>	Förhöjt gamma-GT
<i>Vanliga:</i>	Höjning av alkaliska fosfataser i blodet, förhöjda transaminaser

Sällsynta:
Mycket sällsynta:

Laborationsmässig bild som vid hypotyreoos
Förhöjda nivåer av kolesterol i blodet, förhöjda
nivåer av HDL-kolesterol samt förhöjda nivåer av
triglycerider i blodet, ökning av prolaktin i blodet
Ökat intraokulärt tryck

Ingen känd frekvens:

***Skador och förgiftningar och
behandlingskomplikationer***

Ingen känd frekvens:

Fall** (förknippade med
ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion,
sederig utlösta av behandling med Karbamazepin)
(se avsnitt 4.4)

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

** Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen
Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna frekvensen på ett tillförlitligt sätt varför de klassificeras som ingen känd frekvens.

Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Carbamazepine Essential Pharma. Mekanismen, genom vilken Carbamazepine Essential Pharma påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.

Det finns ökad bevisning angående associationen av genetiska markörer och förekomsten av hudbiverkningar såsom SJS, TEN, DRESS, AGEP och makulopapulösa utslag. Hos japanska och europeiska patienter har dessa biverkningar rapporterats som associerade med användningen av karbamazepin och närvaron av allelen HLA-A*3101. En annan markör, HLA-B*1502 har påvisats vara starkt relaterat till SJS och TEN bland individer med hankinesiskt, thailändskt och vissa andra asiatiska ursprung (se avsnitt 4.2 och 4.4 för ytterligare information).

Ytterligare biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen (ingen känd frekvens)

Följande biverkningar har inkommit efter lansering av Carbamazepine Essential Pharma via spontana fallrapporter och litteraturfall. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna frekvensen på ett tillförlitligt sätt varför den klassificeras som ingen känd frekvens. Biverkningarna anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Reaktivering av infektion med humant herpesvirus 6

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssvikt

Centrala och perifera nervsystemet

Sederig, minnesförsämring

Magtarmkanalen

Kolit

Immunsystemet

Läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)

Hud och subkutan vävnad

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), likenoid keratos, onykomades (förlust av naglar)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Fraktur

Undersökningar

Sänkt bentäthet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Kliniska tecken och symtom

De kliniska tecken och symtom som tyder på överdosering involverar vanligen centrala nervsystemet, hjärta/kärl, andningsorganen samt de biverkningar som anges under avsnitt 4.8 Biverkningar.

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

Andningsorganen: Andningsdepression, lungödem.

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

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

Leverfunktionen: Leverpåverkan.

Njurfunktionen: Urinretention, oliguri eller anuri, vätskeretention, vattenintoxikation beroende på ADH-liknande effekt av karbamazepin.

Muskuloskeletala systemet: Rabdomyolys.

Blodet: Hemolys.

Laboratorievärden: Hyponatremi, eventuellt metabolisk acidosis, eventuellt hyperglycemi, ökad muskelkreatinfosfokinas, hypokalemi, hyperammonemi.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är initialt beroende på patientens kliniska tillstånd och patienten bör föras till sjukhus. Plasmakoncentrationen bör kontrolleras för att bekräfta karbamazepinförgiftning och bestämning av överdosens storlek.

Ventrikeltömning, magsäckssköljning, samt administration av aktivt kol. Fördröjd ventrikeltömning kan resultera i försenad absorption av karbamazepin, vilket kan leda till återfall under återhämtningsfasen av förgiftningen. Understödjande medicinsk behandling på intensivvårdsavdelning med hjärtövervakning och noggrann korrigering av rubbad elektrolytbalans.

Särskilda rekommendationer

Hypotension: administrera dopamin eller dobutamin i.v.

Störningar av hjärtrytmen: hanteras på individuell basis.

Konvulsioner: ge en benzodiazepin (t.ex diazepam) eller något annat antiepileptikum, t.ex fenemal (med försiktighet på grund av ökad andningsdepression) eller paraldehyd.

Hyponatremi (vattenintoxikation): Vätskerestriktion och långsam och försiktig i.v. infusion av 0,9% natriumklorid. Dessa åtgärder kan vara av värde för att förhindra hjärnskador.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen i Carbamazepine Essential Pharma, karbamazepin, har kemisk släktskap med tricykliska antidepressiva. Verkningsmekanismen hos karbamazepin är inte helt klarlagd. Den antikvulsiva effekten torde åtminstone delvis bero på excitabilitetsminskning och en synaptisk blockering huvudsakligen genom förhindrande av repetitiva urladdningar och minskning av det posttetaniska potentieringsfenomenet.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Karbamazepin suppositorier absorberas relativt långsamt. Absorptionen är i det närmaste fullständig. Jämfört med konventionella tabletter är biotillgängligheten för suppositorierna 25% lägre. Carbamazepine Essential Pharma suppositorier innehåller därför 125 mg resp. 250 mg karbamazepin. Den maximala plasmakoncentrationen nås med karbamazepin suppositorier efter 12 timmar.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Karcinogenicitet

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

Reproduktionstoxicitet

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsmaterial: Polypropylen/aluminium/PE-folie

Förpackningar 125 mg och 250 mg: 5 suppositorier (strip)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Essential Pharma (M) Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Carbamazepine Essential Pharma 125 mg: 11829

Carbamazepine Essential Pharma 250 mg: 11830

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 maj 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-01