

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carbamazepine Tillomed 200 mg depottabletter

Carbamazepine Tillomed 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 200 mg karbamazepin respektive 400 mg karbamazepin.

Hjälpämne med känd effekt

200 mg: Varje depottablett innehåller 30 mg laktos (som laktosmonohydrat)

400 mg: Varje depottablett innehåller 60 mg laktos (som laktosmonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

200 mg: Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter, cirka 9 mm i diameter, präglade med "297" på ena sidan och "HP" på andra sidan.

400 mg: Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter, cirka 12 mm i diameter, präglade med "298" på ena sidan och "HP" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Epilepsi – generaliserade tonisk-kloniska anfall (grand mal) och partiella anfall. Carbamazepine Tillomed är indicerat för nydiagnostiserade patienter med epilepsi samt patienter som har okontrollerad epilepsi eller som inte tolererar sin nuvarande antikonvulsiva behandling.

Obs! Karbamazepin har vanligtvis ingen effekt mot absenser (petit mal) eller myoklona anfall.

Paroxysmal smärta vid trigeminusneuralgi.

För profylaxbehandling av patienter med bipolär sjukdom typ 1 där litiumbehandling inte ger önskad effekt.

4.2. Dosering och administreringsätt

Innan beslut om att starta behandling med karbamazepin bör patienter med hankinesisk och thailändsk härkomst om möjligt screenas för genvarianten HLA-B*1502, då denna allel har visat sig ha ett starkt samband med risken för allvarlig karbamazepinrelaterad Stevens-Johnsons syndrom (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt 4.4).

Dosering

Dosering

Behandling med karbamazepin startar gradvis, med en låg startdos som anpassas utifrån patientens individuella behov, beroende på typ och hur allvarlig den kliniska bilden är. Dosen höjs sedan långsamt tills den mest effektiva underhållsdosen uppnås.

Den dagliga dosen administreras vanligtvis i 1 till 2 engångsdoser.

Normal daglig dos är mellan 400 och 1 200 mg karbamazepin. En total daglig dos om 1 600 mg karbamazepin ska generellt inte överstigas eftersom högre doser ökar antalet biverkningar.

Den terapeutiska dosen ska fastställas genom plasmakoncentrationsbestämningar samt dosens effekt, särskilt vid kombinationsbehandling. Erfarenhet har visat att den terapeutiska karbamazepinnivån är mellan 4 och 12 mikrogram/ml.

I enskilda fall kan den erforderliga dosen avsevärt avvika från den angivna start- och underhållsdosen (t.ex. på grund av ökad metabolism genom enzyminduktion eller på grund av interaktioner mellan läkemedel vid kombinerad medicinering).

Karbamazepin ska helst användas som enda läkemedel (monoterapi) för att behandla epilepsi. Behandlingen ska övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av epilepsibehandling.

Vid övergång från ett annat läkemedel till behandling med karbamazepin ska dosen av det antiepileptika som ska sättas ut minskas gradvis.

Följande generella doseringsschema rekommenderas för behandling av epileptiska anfall:

	Daglig startdos i mg (eller antal depottabletter)	Daglig underhållsdos i mg (eller antal depottabletter)
<u>Vuxna:</u>	200 mg på kvällen (1 depottablett à 200 mg)	200 till 600 mg på morgonen (1 till 3 depottabletter à 200 mg) 400 till 600 mg på kvällen (2 till 3 depottabletter à 200 mg)
<u>Barn:*</u> <u>6 till 10 år</u>	200 mg på kvällen (1 depottablett à 200 mg)	200 mg på morgonen (1 depottablett à 200 mg) 200 till 400 mg på kvällen (1 till 2 depottabletter à 200 mg)
<u>11 till 15 år</u>	200 mg på kvällen (1 depottablett à 200 mg)	200 till 400 mg på morgonen (1 till 2 depot-tabletter à 200 mg) 400 till 600 mg på kvällen (2 till 3 depottabletter à 200 mg)
<u>> 15 år</u>	Samma som för vuxna	

* Obs!

Till barn under 6 år finns beredningsformer med snabb frisättning (suspension eller tabletter) tillgängliga för start- och underhållsdosering. Administrering av depottabletter kan inte rekommenderas på grund av otillräckliga data.

Maximal rekommenderad dos:

6 till 15 år: 1 000 mg/dag

> 15 år: 1 200 mg/dag

Barn under 6 år

Karbamazepin är olämpligt för barn under 6 år på grund av det höga innehållet av aktiv substans samt bristande erfarenhet av användning av tabletter med långsam frisättning.

Följande doseringsrekommendationer gäller:

Epilepsi:

Vuxna: Det normala är att startdosen om 1 till 2 depottabletter karbamazepin (motsvarande 200 till 400 mg karbamazepin/dag) hos vuxna, långsamt höjs till underhållsdosen om 4 till 6 depottabletter karbamazepin (motsvarande 800 till 1 200 mg karbamazepin).

Pediatrisk population: Det normala är att underhållsdosen för barn i genomsnitt är 10 till 20 mg karbamazepin/kg kroppsvikt/dygn.

För rekommenderat doseringsschema, se ovan.

Trigeminusneuralgi:

För Carbamazepine Tillomed 200 mg

Den dagliga dosen höjs från en startdos om 1 till 2 depottabletter innehållande 200 mg karbamazepin (motsvarande 200 till 400 mg karbamazepin) till i genomsnitt 2 till 4 depottabletter innehållande 200 mg karbamazepin (motsvarande 400 till 800 mg karbamazepin) – uppdelat på 1 till 2 doser – tills smärtfrihet uppnås. I vissa fall är det därför möjligt att fortsätta behandling med en lägre underhållsdos om 1 depottablett innehållande 200 mg karbamazepin två gånger om dagen (motsvarande 400 mg karbamazepin). Den rekommenderade maxdosen är 1 200 mg/dag. Så snart smärtlindring har uppnåtts ska försök göras att gradvis sätta ut behandlingen tills en ny smärtattack inträffar.

Äldre och känsliga patienter

Hos äldre och känsliga patienter är en startdos om 1 depottablett (motsvarande 200 mg karbamazepin) morgon eller kväll tillräckligt.

För Carbamazepine Tillomed 400 mg

Startdosen på 200-400 mg höjs långsamt tills smärtfrihet uppnås (vanligtvis vid 200 mg tre till fyra gånger per dag). Hos de flesta patienter är en dos om 200 mg tre till fyra gånger om dagen tillräcklig för att förbli smärtfria. I vissa fall kan doser upp till 1 600 mg karbamazepin per dag behövas. Så snart smärttillståndet är i remission ska dosen dock minskas gradvis till lägsta möjliga underhållsnivå. Den rekommenderade maxdosen är 1 200 mg/dag. Så snart smärtlindring uppnåtts ska försök göras att gradvis sätta ut behandlingen tills en ny smärtattack inträffar.

För profylaxbehandling av patienter med bipolär sjukdom typ 1 där litiumbehandling inte ger önskad effekt:

Startdosen, som vanligen också är tillräcklig som underhållsdos, är 1 till 2 depottabletter innehållande 200 mg karbamazepin (motsvarande 200 till 400 mg karbamazepin) per dag. Vid behov kan dosen höjas till 2 depottabletter innehållande 200 mg karbamazepin (motsvarande 800 mg karbamazepin) två gånger per dag.

Äldre patienter och patienter med allvarlig hjärt- och kärlsjukdom, lever- och njursjukdom

En lägre dos är indicerad hos patienter med allvarlig hjärt- kärlsjukdom, lever- och njursjukdom och för äldre.

Administreringssätt

Depottabletterna ska sväljas hela och får inte tuggas eller krossas.

Depottabletterna ska tas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. 1 glas vatten) under eller efter måltid.

I vissa fall har det visat sig särskilt effektivt att dela upp den dagliga dosen i 4 till 5 enskilda doser. I dessa fall är beredningar med omedelbar frisättning av karbamazepin att föredra framför beredningar med långsam frisättning.

Hur länge en behandling pågår beror på respektive indikation och hur varje enskild patient reagerar. Under inga omständigheter får patienten sätta ut läkemedlet på eget initiativ.

Behandlingstiden varierar från individ till individ och bestäms av den behandlande läkaren.

Antiepileptisk behandling är i grunden en långtidsbehandling.

Justering av behandlingstiden och utsättning av karbamazepin ska bestämmas från fall till fall av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi. Det vanliga är att en reduktion av dosen och utsättning av läkemedlet övervägs tidigast efter två till tre år av anfallsfrihet.

Utsättning måste ske genom gradvis dosreduktion under ett till två år. Barn kan växa ur sin dos baserat på kroppsvikt och kan istället behöva åldersanpassad dosjustering, varvid EEG-fynden ska inte försämrats.

Vid behandling av neuralgi har det visat sig fördelaktigt att genomföra behandlingen under en period av några veckor med en underhållsdos som är precis tillräcklig för smärtfrihet. Dosreduktionen ska göras försiktigt för att fastställa om spontan remission har inträffat under tiden.

Om smärtattackerna återkommer ska man fortsätta med den ursprungliga underhållsdosen.

Profylaxbehandling av manodepressiva perioder är en långtidsbehandling.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot karbamazepin eller strukturellt närbesläktade läkemedel (t.ex. tricykliska antidepressiva medel) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Atrioventrikulärt block
- Existerande benmärgsskada, eller tidigare sjukdomstillstånd med benmärgsdepression
- Hepatisk porfyri, pågående eller i anamnesen (t.ex. akut intermittent porfyri, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda)
- Samtidig behandling med en monoaminoxidas-hämmare.

4.4. Varningar och försiktighet

Karbamazepin får endast användas under medicinsk övervakning och efter en strikt nytta/riskbedömning samt vid motsvarande noggrann övervakning hos patienter med:

- tidigare eller nuvarande hematologiska sjukdomar, tidigare hematologiska reaktioner på andra läkemedel
- rubbningar i natriummetabolismen
- nedsatt hjärt-, lever eller njurfunktion, pågående eller i anamnesen (se avsnitt 4.2 och 4.8)
- patienter som tidigare har avbrutit behandling med karbamazepin

- patienter med myotonisk dystrofi eftersom retledningsrubbningar är vanliga i denna patientgrupp.

Hematologiska effekter

Karbamazepin har förknippats med agranulocytos och aplastisk anemi, men då förekomsten är väldigt låg är det svårt att bedöma risken. Inom den obehandlade populationen är sannolikheten att det inträffar 4,7 fall per miljon per år för agranulocytos respektive 2,0 fall per miljon per år för aplastisk anemi.

En tillfällig eller permanent minskning av antalet blodplättar eller antalet vita blodkroppar är mindre vanligt till vanligt förekommande med karbamazepin. I de flesta fall är det övergående och förutsäger inte uppkomsten av agranulocytos eller aplastisk anemi. Likväl bör blodstatus (inklusive blodplättar, retikulocyter och serumjärn) kontrolleras före behandling med karbamazepin inleds och därefter varje vecka under den första behandlingsmånaden och sedermera en gång i månaden. Efter 6 månaders behandling är det i vissa fall tillräckligt att göra kontroller 2 till 4 gånger om året.

Patienter ska uppmanas att uppmärksamma tidiga tecken på möjliga hematologiska problem, samt symtom på hud- eller leverreaktioner. Om reaktioner som feber, halsont, allergiska hudreaktioner såsom utslag med svullen lymfkörtel och/eller influensaliknande sjukdomssymtom, sår i munnen, benägenhet att få blåmärken, petekier eller purpura uppträder under behandling med karbamazepin ska patienten omedelbart kontakta sin läkare för att kontrollera blodstatus. Behandlingen med karbamazepin kan behöva sättas ut om vissa blodvärden avviker (särskilt vid leukopeni och trymbocytopeni). Detta gäller alltid om symtom som allergiska symtom, feber, halsont eller hudblödningar uppstår samtidigt. Följande lista är vägledande: Kortsiktiga kontroller (inom 1 vecka) krävs vid:

- feber, infektion
- hudutslag
- allmän svaghetskänsla
- halsont, orala sår
- snabb uppkomst av blåmärken
- förhöjda transaminaser
- minskning av leukocyter under $3\,000/\text{mm}^3$ eller granulocyter under $1\,500/\text{mm}^3$
- minskning av blodplättar under $125\,000/\text{mm}^3$
- minskning av retikulocyter under $0,3\% = 20\,000/\text{mm}^3$
- ökning av serumjärn över 150 mikrogram%.

Behandling med karbamazepin måste sättas ut vid:

- petekier eller purpura
- minskning av erytrocyter under 4 miljoner/ mm^3
- minskad erytrocytvolymfraction (EVF) under 32 %
- minskat hemoglobin under 11 g%
- minskning av leukocyter under $2\,000/\text{mm}^3$ eller granulocyter under $1\,000/\text{mm}^3$ eller trombocyter under $80\,000/\text{mm}^3$
- symtomatiska blodsjukdomar.

Allvarliga hudreaktioner

Fall av livshotande hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom [SJS] och toxisk epidermal nekrolys [TEN]) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. Patienter ska informeras om tecken och symtom på dessa allvarliga biverkningar och övervakas noggrant för uppkomsten av hudreaktioner. Risken för att SJS eller TEN uppträder är som störst under de första veckorna av behandlingen. Om tecken eller symtom på SJS eller TEN uppträder (t.ex. ett växande utslag, ofta med blåsor eller åtföljande slemhinnelesioner) måste behandlingen med karbamazepin omedelbart sättas ut. Sjukdomsförloppet för SJS och TEN bestäms till stor del

av en tidig diagnos och att omedelbart sätta ut misstänkta läkemedel, dvs. en tidig utsättning förbättrar prognosen. Om SJS eller TEN uppträder i samband med behandling med karbamazepin får patienten aldrig behandlas med karbamazepin igen.

Allvarliga och ibland dödliga hudreaktioner, inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), drabbar uppskattningsvis 1 till 6 av 10 000 nya användare i länder där befolkningen huvudsakligen är av kaukasisk härkomst, men i vissa asiatiska länder bedöms risken vara cirka 10 gånger högre. Det finns allt fler belägg för att olika HLA-alleler har betydelse för patientens predisposition för immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

Allel HLA-A*3101 - Individer av europeisk och japansk härkomst

Det finns uppgifter som tyder på att allel HLA-A*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar hos individer av europeisk härkomst och hos japaner, t.ex. SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) eller mindre allvarliga biverkningar som akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulösa utslag (se avsnitt 4.8). Frekvensen av allelen HLA-A*3101 varierar i hög grad mellan olika populationer. Allel HLA-A*3101 har en prevalens på 2 % till 5 % i europeiska populationer och omkring 10 % i den japanska populationen.

Förekomsten av allel HLA-A*3101 kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (i de flesta fall mindre allvarliga) från 5,0 % i den genomsnittliga populationen till 26,0 % bland patienter med kaukasisk härkomst. Dess frånvaro kan däremot minska risken från 5,0 % till 3,8 %. Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera testning för allel HLA-A*3101 innan behandling med karbamazepin påbörjas. Om man vet att en patient av europeisk eller japansk härkomst bär på allel HLA-A*3101, kan användning av karbamazepin övervägas om den förväntade nyttan bedöms överväga riskerna.

Allel HLA-B*1502 i hankinesiska, thailändska och andra asiatiska populationer

Förekomsten av allel HLA-B*1502 hos individer av hankinesisk och thailändsk härkomst har visats ha ett starkt samband med risken att utveckla den allvarliga hudreaktionen Stevens-Johnsons syndrom. Prevalensen för bärare av allel HLA-B*1502 är cirka 10 % hos hankineser och thailändare. Om möjligt bör dessa individer testas genetiskt för denna allel före behandling med karbamazepin inleds (se avsnitt 4.2). Om testet är positivt bör karbamazepinbehandling inte påbörjas om det finns något annat terapeutiskt alternativ tillgängligt. Testade individer som inte har HLA-B*1502 har låg risk att utveckla Stevens-Johnsons syndrom, men reaktionen kan uppträda i sällsynta fall.

Det finns vissa uppgifter som tyder på en ökad risk för allvarliga karbamazepinassocierade fall av TEN/SJS i andra asiatiska populationer. På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filippinerna och Malaysia) kan testning på genetiska riskgrupper för förekomst av allel HLA-B*1502 övervägas.

Prevalensen av allel HLA-B*1502 är försumbar hos individer av europeisk härkomst, afrikanska och latinamerikanska populationer samt hos japaner och koreaner (< 1 %).

Identifiering av individer som bär på allel HLA-B*1502 och därmed inte behandlas med karbamazepin, minskade förekomsten av karbamazepininducerad SJS/TEN.

Begränsning av genetisk testning

Genetisk testning kan aldrig ersätta noggrann medicinsk vård. Många asiatiska patienter som bär på HLA-B*1502 och som behandlas med karbamazepin drabbas inte av SJS/TEN och patienter som inte bär på HLA-B*1502 kan fortfarande drabbas av SJS/TEN. På samma sätt kommer många patienter som bär på HLA-A*3101 inte att drabbas av SJS, TEN, DRESS, AGEP eller makulopapulösa utslag även om de behandlas med karbamazepin, och patienter från etniska grupper som har testats negativt för HLA-A*3101 kan fortfarande drabbas av dessa

allvarliga hudreaktioner. Betydelsen av möjliga andra faktorer vid utveckling och sjuktillstånd av denna allvarliga hudreaktion, såsom dosering av antiepileptika (AED), följsamhet, samtidig användning av andra läkemedel och nivån av dermatologisk övervakning har inte utvärderats.

Andra hudreaktioner

Även lindriga hudreaktioner kan uppstå, till exempel isolerade makulösa eller makulopapulösa utslag som

ofta är övergående och ofarliga. De försvinner ofta inom några dagar eller veckor, antingen under fortsatt behandling eller efter dosreduktion. Eftersom det kan vara svårt att skilja på tidiga tecken på mer allvarliga hudreaktioner från lindriga och övergående hudreaktioner, bör patienten övervakas noggrant. Om hudreaktionen förvärras under fortsatt behandling ska omedelbar utsättning övervägas.

Det har konstaterats att allel HLA-A*3101 är förknippad med mindre allvarliga hudreaktioner orsakade av karbamazepin, och kan förutsäga risken för biverkningar som överkänslighetssyndrom förknippat med antikonvulsiva läkemedel eller icke allvarliga hudutslag (makulopapulära utslag). Allel HLA-B*1502 kan inte förutsäga risken för förekomsten av hudreaktionerna listade ovan.

Överkänslighet

Karbamazepin kan utlösa överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsutslag med eosinofili och systematiska symtom (DRESS), en fördröjd överkänslighetsreaktion som involverar flera organ med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, ledsmärta, leukopeni, eosinofili, förstoring av lever och mjälte, avvikande levervärden och destruktion av intrahepatiska gallvägar ("vanishing bile duct syndrome") i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungor, njurar, bukspottkörtel, hjärtmuskel, tjocktarm) (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Det har konstaterats att allel HLA-A*3101 är förknippad med överkänslighetssyndrom, inklusive makulopapulära utslag.

Patienter som har fått överkänslighetsreaktioner mot karbamazepin ska informeras om att cirka 25-30 % av denna patientgrupp kan drabbas av överkänslighetsreaktioner mot oxkarbazepin.

En korsreaktion kan uppstå mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin, primidon och fenobarbital).

Om tecken eller symtom som tyder på överkänslighetsreaktioner uppstår ska karbamazepin omedelbart sättas ut.

Epileptiska anfall

Eftersom karbamazepin kan orsaka absensanfall eller förvärra befintliga ska karbamazepin inte användas på patienter som lider av absensanfall eller blandade epilepsiformer som inkluderar dem. Anfällen kan förvärras av karbamazepin vid dessa tillstånd.

Om anfällen förvärras ska karbamazepin sättas ut.

Leverfunktion

Levervärdena måste kontrolleras före och under behandling med karbamazepin. En analys rekommenderas innan behandling inleds och därefter veckovis under den första behandlingsmånaden och därefter månadsvis. Framför allt hos patienter med tidigare leversjukdom samt hos äldre patienter. Efter 6 månaders behandling är det i vissa fall tillräckligt att göra kontroller 2 till 4 gånger om året.

Patienterna ska uppmanas att kontakta vården omedelbart vid symtom på hepatit såsom trötthet, aptitlöshet, illamående, gulfärgning av huden eller leverförstoring. Om tillståndet för en nedsatt leverfunktion försämras eller aktiv leversjukdom uppstår ska karbamazepin omedelbart sättas ut.

Njurfunktion

Det rekommenderas att urinalys och mätning av ureakväve utförs innan behandling inleds och regelbundet därefter.

Hyponatremi

Det är känt att hyponatremi kan uppstå vid användning av karbamazepin. Hos patienter med befintlig njursjukdom associerad med låga natriumnivåer i serum eller hos patienter som samtidigt behandlas med natriumsänkande läkemedel (t.ex. diuretika eller läkemedel associerade med inadekvat ADH-sekretion), ska natriumkoncentrationen i serum mätas före behandling. Därefter ska natriumnivån i serum mätas efter cirka två veckor och därefter med en månads mellanrum under de tre första månaderna av behandlingen, eller utifrån kliniskt behov. Dessa riskfaktorer kan vara särskilt uttalade hos äldre patienter. Om hyponatremi observeras är det viktigt att begränsa vätskeintaget, om kliniskt indicerat.

Hypotyreos

Karbamazepin kan sänka serumkoncentrationerna av sköldkörtelhormoner genom enzyminduktion. Patienter med hypotyreos kan därför behöva en högre dos sköldkörtelhormonersättning. Sköldskörtelfunktionen bör därför övervakas så att dosen sköldkörtelhormonersättning kan justeras till rätt nivå.

Antikolinerga effekter

Karbamazepin har en lätt antikolinerg aktivitet. Patienter med glaukom (grön starr) och urinretention ska därför övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Psykiatriska effekter

Risken för aktivering av latent psykos och, särskilt hos äldre patienter, risken för förvirring och agitation bör beaktas.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för olika indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade prövningar av antiepileptika har också visat en något förhöjd risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Den bakomliggande mekanismen för denna biverkning är inte känd, och baserat på tillgängliga data går det inte att utesluta att karbamazepin medför en ökad risk.

Patienterna bör därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras närstående/vårdare) ska uppmanas att kontakta vården vid tecken på suicidtankar och självmordsbeteenden.

Fertila kvinnor

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

Karbamazepin ska inte användas av fertila kvinnor om inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Fertila kvinnor ska få fullständig information om den potentiella risken för fostret om de tar karbamazepin under graviditeten.

Innan behandling med karbamazepin inleds hos kvinnor i fertil ålder 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 alternativa behandlingar före befruktning 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.

Hormonella preventivmedel

Genombrottsblödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med karbamazepin och som använder hormonella preventivmedel (p-piller) samtidigt. Tillförlitligheten hos hormonella preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteronderivat kan negativt påverkas eller till och med utebli på grund av karbamazepins enzyminducerande egenskaper. Fertila kvinnor ska därför rekommenderas att använda en alternativ, icke-hormonell typ av preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Sexuell dysfunktion

Det har funnits isolerade fall av sexuell dysfunktion, såsom impotens eller minskad libido (se avsnitt 4.6).

Övervakning av plasmanivåer

Även om det endast finns svagt stöd för korrelation mellan dosering av karbamazepin och plasmanivåer respektive plasmanivåer och klinisk effekt eller tolerabilitet, kan övervakning av plasmanivåerna vara lämpligt i följande situationer: vid märkbart ökad anfallsfrekvens, för att kontrollera behandlingsfölsamhet, under graviditet, vid behandling av barn eller ungdomar, vid misstanke om absorptionsstörningar, vid misstänkt toxicitet när fler än ett läkemedel används samtidigt (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Karbamazepin är en potent inducerare av enzymer som metaboliserar läkemedel samt transportörer. Detta kan leda till att plasmakoncentrationen och kliniska effekter av samtidigt administrerade substanser minskar. Övervakning av effekt och plasmakoncentration av samtidigt använda substanser rekommenderas under de första veckorna av karbamazepinbehandlingen och även när karbamazepin sätts ut (se avsnitt 4.5).

Administrering tillsammans med litium

Om karbamazepin i exceptionella fall ges tillsammans med litium för profylaxbehandling av manodepressiva perioder, när enbart litium inte är tillräckligt effektivt, måste försiktighet iakttas för att undvika oönskade interaktioner (se avsnitt 4.5). Det är nödvändigt att en viss plasmakoncentration av karbamazepin inte överskrider (8 mikrogram/ml), att bibehålla litiumnivån på en låg behandlingsnivå (0,3 till 0,8 mval/l) samt undvika behandling med neuroleptika minst 8 veckor tidigare och se till att det inte ges samtidigt.

Fotosensibilisering

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

Dosreducering och utsättningseffekter

Abrupt utsättning av karbamazepin kan leda till anfall. Därför ska karbamazepin sättas ut gradvis över en sexmånadersperiod. Om det är nödvändigt att byta behandling hos en patient med epilepsi som behandlas med karbamazepin får övergången inte ske abrupt. Bytet till ett annat antiepileptikum måste ske gradvis. Om en abrupt övergång till ett annat antiepileptikum hos patienter med epilepsi är nödvändig, ska den göras med lämpligt skyddande läkemedel.

Laboratoriekontroller

På grund av ovan nämnda möjliga biverkningar och överkänslighetsreaktioner är det viktigt, särskilt vid långtidsbehandling, att genomföra regelbundna tester av blodstatus, njur- och leverfunktion. Karbamazepinnivån ska rutinmässigt övervakas, och vid kombinationsbehandling även plasmakoncentrationen för de andra antiepileptiska medlen. Vid behov ska den dagliga dosen reduceras.

Fallolyckor

Behandling med karbamazepin har förknippats med ataxi, yrsel, somnolens, hypotoni, förvirringstillstånd och sedering (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Detta kan leda till fallolyckor med risk för frakturer eller andra skador. En fullständig bedömning av fallrisken bör övervägas för patienter med sjukdomar, tillstånd eller läkemedel som kan förvärra dessa effekter. För patienter som står på långtidsbehandling med karbamazepin bör en sådan riskbedömning utföras regelbundet.

Laktos

Det här läkemedlet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Natrium

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av karbamazepin i kombination med monoaminoxidas-hämmare (**MAO-hämmare**) rekommenderas inte. Därför måste behandling med **MAO**-hämmare sättas ut minst två veckor innan behandling med karbamazepin inleds.

Effekter av karbamazepin på andra läkemedels plasmakoncentrationer

Karbamazepin inducerar cytokrom P450-systemet (främst isoenzymet CYP3A4) och andra fas I- och fas II-enzymssystem i levern. Detta gör att plasmakoncentrationerna för substanser som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 reduceras vilket under vissa omständigheter kan leda till utebliven effekt. Din dosering kan behöva justeras utifrån kliniskt behov.

Detta gäller exempelvis för:

Analgetika, antiinflammatoriska medel: buprenorfin, fentanyl, metadon, paracetamol (långvarig användning av karbamazepin och paracetamol [acetaminofen] kan leda till hepatotoxicitet), fenazon, tramadol.

Anthelmintika: prazikvantel, albendazol.

Antikoagulantia: warfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban och edoxaban.

Antidepressiva medel: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon (det verkar dock som att den antidepressiva effekten av trazodon ökar).

Tricykliska antidepressiva medel: imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin.

Antiemetika: aprepitant.

Andra antikonvulsiva medel: klonazepam, etosuximid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproinsyra, zonisamid. För att undvika fenytoinförgiftning och subterapeutiska koncentrationer av karbamazepin rekommenderas att justera plasmakoncentrationen av fenytoin till 13 mikrogram/ml innan behandling med karbamazepin läggs till.

Antimykotika: kaspofungin, antimykotika av azoltyp: t.ex. itrakonazol, vorikonazol. Alternativa antikonvulsiva medel kan rekommenderas till patienter som behandlas med vorikonazol eller itrakonazol.

Antivirala medel: proteashämmare för HIV-behandling (t.ex. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anxiolytika: alprazolam, midazolam, klobazam.

Bronkdilaterare eller medel mot astma: teofyllin.

Immunsuppressiva medel: ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus.

Kardiovaskulära läkemedel: kalciumantagonister (dihydropyridiner t.ex. felodipin), digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin.

Hormonella preventivmedel (alternativa preventivmetoder bör övervägas).

Kortikosteroider: t.ex. prednisolon, dexametason.

Typiska neuroleptika: haloperidol och bromperidol

Atypiska neuroleptika: klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Sköldkörtelhormoner: levotyroxin.

Tetracykliner: t.ex. doxycyklin.

Cytostatika: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Andra: kinidin, östrogener, metylfenidat, progesteronderivat, propranolol, flunarizin, rifabutin.

Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.

Förutom den minskade effekten av hormonella preventivmedel kan plötsliga blödningar mellan mens uppstå när "tabletten" tas. Därför ska andra icke-hormonella preventivmetoder rekommenderas.

Plasmakoncentrationen av fenytoin kan antingen öka eller minska med karbamazepin, och kan i undantagsfall leda till förvirringstillstånd eller till och med koma.

Karbamazepin kan sänka plasmanivåerna av bupropion och höja nivåerna för metaboliten hydroxibupropion, vilket minskar den kliniska effekten och säkerheten av bupropion.

Karbamazepin kan sänka plasmanivåerna av trazodon, men har visat sig öka trazodons antidepressiva effekt.

Karbamazepin kan accelerera metabolismen för zotepin.

Minskad plasmakoncentration av karbamazepin

Karbamazepin metaboliseras av cytokrom P450-systemet (främst av isoenzymet CYP3A4). CYP3A4-inducerare kan därför öka metabolismen för karbamazepin och därmed leda till sänkta karbamazepinkoncentrationer i plasma och försämrade terapeutisk effekt. På samma sätt kan utsättning av en CYP3A4-inducerare sänka metabolismen för karbamazepin, med höjda karbamazepinkoncentrationer i plasma som följd. En minskning av karbamazepinkoncentrationen i plasma är möjlig, t.ex. med följande läkemedel (ordnade efter läkemedelsklass):

Andra antikonvulsiva läkemedel: felbamat, metosuximid, oxkarbazepin, fenobarbital, fensuximid, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning och subterapeutiska koncentrationer av karbamazepin rekommenderas att justera plasmakoncentrationen av fenytoin till 13 mikrogram/ml innan karbamazepin läggs till som behandling), fosfenytoin, primidon, progabid och eventuellt (här är uppgifterna delvis motstridiga) klonazepam, valproinsyra, valpromid.

Tuberkulosmedel: rifampin.

Bronkdilaterare eller medel mot astma: teofyllin, aminofyllin.

Dermatologiska läkemedel: isotretinoin.

Cytostatika: cisplatin, doxorubicin.

Andra: Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Plasmanivåerna av den farmakologiskt aktiva metaboliten karbamazepin-10, 11-epoxid kan däremot öka av valproinsyra och primidon.

Administrering av felbamat kan sänka plasmanivån av karbamazepin och höja den för karbamazepin-10, 11-epoxid, och samtidigt sänka den för felbamat.

På grund av den ömsesidiga påverkan, speciellt när flera antiepileptika administreras samtidigt, rekommenderas det att övervaka plasmanivåerna och vid behov justera dosen karbamazepin.

Ökad plasmakoncentration av karbamazepin och/eller karbamazepin-10, 11-epoxid

Karbamazepin metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P-450 3A4 (CYP3A4) till den aktiva metaboliten karbamazepin-10, 11-epoxid. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare kan därför leda till en ökad karbamazepinkoncentration i plasma, vilket kan resultera i biverkningar.

Höjda plasmanivåer av karbamazepin kan leda till de symtom som anges i avsnitt 4.8 (t.ex. yrsel, dåsighet, ostadig gång, dubbelseende). Om sådana symtom uppträder ska därför plasmakoncentrationen av karbamazepin övervakas och dosen reduceras vid behov.

Plasmakoncentrationen av karbamazepin kan öka, t.ex. av följande substanser (ordnade efter läkemedelsklass):

Analgetika, antiinflammatoriska läkemedel: dextropropoxifen, ibuprofen.

Androgener: danazol.

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

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

Andra antikonvulsiva läkemedel: stiripentol, vigabatrin.

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

Antihistaminer: loratadin, terfenadin.

Tuberkulosläkemedel: isoniazid.

Antivirala medel: proteashämmare för HIV-behandling (t.ex. ritonavir).

Karbanhydrashämmare (diuretika): acetazolamid.

Kalciumantagonister: diltiazem, verapamil.

Muskelavslappnande medel: oxybutynin, dantrolen.

Neuroleptika: loxapin, olanzapin, quetiapin.

Trombocytaggregationshämmare: tiklopidin.

Gastrointestinala medel: omeprazol, eventuellt cimetidin.

Andra: grapefruktjuice, nikotinamid (i höga doser).

Ökad plasmakoncentration av den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid:

Humant mikrosomalt epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10, 11-transdiol från karbamazepin-10, 11-epoxid. Samtidig administrering av hämmare av humant mikrosomalt epoxidhydrolas kan därför leda till ökade plasmakoncentrationer av karbamazepin-10, 11-epoxid.

Höjda plasmanivåer av karbamazepin-10, 11-epoxid kan leda till de symtom som anges i avsnitt 4.8 (t.ex. yrsel, dåsigheit, ostadig gång, dubbelseende). Om sådana symtom uppträder bör därför plasmakoncentrationen kontrolleras och dosen ska justeras vid behov vid samtidig administrering av följande substanser:

loxapin, quetiapin, primidon, progabid, valproinsyra, valnoktamid, valpromid och brivaracetam.

Övriga interaktioner som kräver särskild försiktighet

Samtidig användning av karbamazepin och levetiracetam kan öka karbamazepininducerad toxicitet.

Levertoxicitet av isoniazid kan öka av karbamazepin.

Kombinerad användning av karbamazepin och litium eller metoklopramid å ena sidan och neuroleptika (haloperidol, tioridazin) å andra sidan kan leda till att neurologiska biverkningar uppträder. Hos patienter som behandlas med neuroleptika bör det påpekas att karbamazepin kan sänka plasmanivåerna för dessa läkemedel och därmed förvärra den kliniska bilden. En dosjustering av respektive neuroleptika kan behöva göras.

Det bör påpekas att samtidig användning av litium och karbamazepin särskilt kan öka de neurotoxiska effekterna av båda dessa aktiva substanser, även vid terapeutiska litiumnivåer. Därför krävs noggrann övervakning av blodnivåerna för båda. Tidigare behandling med neuroleptika ska ha avslutats mer än 8 veckor tidigare och inte ske samtidigt. Följande tecken på neurotoxiska symtom bör observeras: ostadig gång, ataxi, horisontell nystagmus, ökade muskelreflexer, muskelryckningar (muskelfascikulationer).

Kombinerad administrering av karbamazepin och vissa diuretika (hydroklorotiazid, furosemid) kan leda till symtomatisk hyponatremi.

Karbamazepin kan försvaga effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel som pankuronium. Den neuromuskulära blockaden kan därför försvinna snabbare. Patienter som behandlas med muskelavslappnande medel bör övervakas med avseende på detta och dosen av sådana läkemedel kan behöva höjas.

I likhet med andra psykoaktiva läkemedel kan karbamazepin sänka patientens alkoholtolerans. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandlingen.

Samtidig användning av karbamazepin och direktverkande orala antikoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban och edoxaban) kan leda till sänkta plasmanivåer av dessa direktverkande orala antikoagulantia. Se följande tabell för mer information:

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)	Rekommendationer för samtidig användning av DOAK och karbamazepin
Apixaban	Samtidig användning bör endast ske med försiktighet vid profylaxbehandling av venös tromboembolism (VTE) efter elektiv höft- och knäprotesoperation, vid profylaxbehandling av stroke och systemisk emboli hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) samt vid profylaxbehandling av återkommande djup ventrombos (DVT) och lungemboli. Samtidig användning ska undvikas vid behandling av DVT och lungemboli.
Rivaroxaban	Samtidig användning ska undvikas om inte patienten övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på trombos.
Dabigatran	Samtidig användning ska undvikas.
Edoxaban	Samtidig administrering bör endast ske med försiktighet.

Det finns indikationer i litteraturen på att ytterligare intag av karbamazepin vid redan pågående behandling med neuroleptika ökar risken för neuroleptiskt malignt syndrom och Stevens-Johnsons syndrom.

Om isotretinoin (aktiv substans vid aknebehandling) och karbamazepin administreras samtidigt bör plasmanivåerna av karbamazepin övervakas.

Samtidig administrering av karbamazepin och paracetamol kan minska biotillgängligheten av paracetamol.

Karbamazepin verkar öka elimineringen av sköldkörtelhormoner och öka behovet av dem hos patienter med hypotyreos. Därför bör sköldkörtelfunktionen kontrolleras i början och slutet av behandlingen med karbamazepin hos patienter som får substitutionsterapi. Doseringen av sköldkörtelhormon bör vid behov ändras. Särskilt samtidig behandling med karbamazepin och andra antikonvulsiva läkemedel (t.ex. fenobarbital) kan påverka sköldkörtelfunktionen.

Samtidig administrering av antidepressiva medel av typen serotoninåterupptagshämmare (t.ex. fluoxetin) kan leda till toxiskt serotonergt syndrom.

Det rekommenderas att inte använda karbamazepin i kombination med nefazodon (ett antidepressivt medel) då karbamazepin kan leda till en så signifikant minskning av plasmanivån av nefazodon att dess effekt uteblir. Dessutom höjs plasmanivån av karbamazepin när nefazodon och karbamazepin tas samtidigt och dess aktiva nedbrytningsprodukt karbamazepin-10, 11-epoxid minskar.

Samtidig användning av karbamazepin och antiarytmika, cykliska antidepressiva medel eller erytromycin ökar risken för retledningsrubbningar i hjärtat.

Interferens med serologiska tester

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

Karbamazepin och dess 10, 11-epoxid-metabolit kan leda till falskt positiva koncentrationer av tricykliska antidepressiva vid immunkemisk fluorescenspolarisation.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

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 ett intrauterint preventivmedel) 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.

Graviditet

Risk förknippad med antiepileptiska läkemedel i allmänhet

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 neuralrörsdefekter (spina bifida), kraniofaciala defekter såsom läpp- gompalt, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi, fingerhypoplasi och andra avvikelser i olika system i kroppen har rapporterats hos barn till kvinnor som tagit karbamazepin under graviditeten. Specialiserad 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 noggrann övervägning av alternativa 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 bedömning av risk och nytta inte har något lämpligt

behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, ska monoterapi och lägsta effektiva dos av karbamazepin användas, dessutom rekommenderas övervakning av plasmanivåerna. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av behandlingsintervallet 4 till 12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls.

Vissa antiepileptiska läkemedel, såsom karbamazepin, har rapporterats sänka 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 blödningsrubbningar hos barnet har det också rekommenderats att ge vitamin K1 till modern under graviditetens sista veckor och till det nyfödda barnet.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling före befruktning och innan preventivmedel sätts ut. Om en kvinna blir gravid medan hon tar karbamazepin bör hon remitteras till en specialistläkare för omprövning av behandlingen med karbamazepin och övervägande om alternativa behandlingsalternativ.

Fertila kvinnor

Karbamazepin ska inte användas av fertila kvinnor om inte den potentiella nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrann övervägning av alternativa lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska få fullständig information om och förstå risken för potentiella fosterskador när karbamazepin tas under graviditet och därmed vikten av att planera en graviditet. Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med karbamazepin inleds.

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). Därför ska kvinnor i fertil ålder få rådgivning kring användning av andra effektiva preventivmetoder. Minst en effektiv preventivmetod (såsom ett intrauterint preventivmedel) 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.

Under graviditetens tre första månader, då missbildningar är särskilt vanliga, och speciellt mellan dag 20 och 40 efter befruktning ska den lägsta effektiva dosen användas eftersom missbildningar sannolikt orsakas av höga plasmakoncentrationer. Övervakning av plasmanivåer rekommenderas. De ska vara inom den lägre delen av behandlingsintervallet (3 till 7 mikrogram/ml). Vid en dos om < 400 mg karbamazepin per dag är frekvensen för missbildningar lägre än vid högre doser. Ett fåtal fall av krampanfall och/eller andningssvikt hos nyfödda barn med koppling till användning av karbamazepin och andra antiepileptika har rapporterats. Det finns även ett fåtal fall av kräkningar, diarré och/eller minskat intag av modersmjölk. Detta kan vara tecken på abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Amning

Karbamazepin och dess aktiva metabolit överförs till bröstmjölken (mjölk/plasma förhållandet är då 0,24 till 0,69). Fördelarna med amning ska dock vägas mot den lilla risken för biverkningar hos barnet. Karbamazepin kan tas vid amning, förutsatt att barnet övervakas för eventuella biverkningar (minskad viktökning, sömnighet eller allergiska hudreaktioner). Om sådana biverkningar uppstår måste amningen avbrytas. Det finns ett fåtal rapporter om kolestatisk hepatit hos nyfödda barn som exponerats för karbamazepin under fostertiden eller genom amning. Därför ska barn som ammas av mödrar som behandlas med karbamazepin övervakas noggrant för lever- och gallvägsrelaterade biverkningar.

Fertilitet

Det har funnits enstaka fall av sexuell dysfunktion, såsom impotens eller minskad libido. Ett mycket litet antal fall av nedsatt fertilitet hos män och/eller avvikelser i spermabildning har rapporterats.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av förekomsten av biverkningar i det centrala nervsystemet såsom yrsel, dåsigheit, trötthet, ataxi, dubbelseende, nedsatt ackommodationsförmåga och dimsyn, antingen i början av behandlingen eller i högre doser och/eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som också påverkar det centrala nervsystemet, kan karbamazepin, även vid avsedd användning, oberoende av den underliggande sjukdomen, försämra reaktionsförmågan i sådan utsträckning att förmågan att framföra motorfordon, att använda maskiner eller utföra arbete på ett tryggt sätt försämras. Detta gäller särskilt i kombination med alkohol.

4.8. Biverkningar

De biverkningar som observerats förekommer mer sällan när karbamazepin gavs som enda läkemedel (monoterapi) än vid samtidig administrering med andra antiepileptika (kombinationsbehandling).

Vissa biverkningar är vanliga eller mycket vanliga, beroende på dos, framför allt i början av behandlingen, vid en alltför hög startdos eller hos äldre patienter. Detta gäller biverkningar från det centrala nervsystemet (yrsel, huvudvärk, ataxi, dåsigheit, sömnighet och dubbelseende), gastrointestinala biverkningar (illamående, kräkningar) samt allergiska hudreaktioner.

Dosrelaterade biverkningar avtar vanligtvis av sig själv efter några dagar eller efter en tillfällig dosreduktion. Därför bör dosen karbamazepin om möjligt introduceras gradvis. Biverkningar från det centrala nervsystemet kan vara tecken på en relativ överdos eller stora fluktuationer i plasmanivåerna. Det rekommenderas därför att plasmanivåerna kontrolleras i dessa fall.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar från kliniska studier och spontanrapporter
Biverkningar från kliniska studier har listats efter MedDRA-klassificeringen av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom anges frekvenskategori för respektive biverkning enligt följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$); mycket sällsynta ($< 1/10,000$). Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Reaktivering av infektion med humant herpesvirus 6
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	Leukopeni. Enligt litteraturen är benign leukopeni vanligast, i cirka 10 % av fallen är den övergående och i 2 % kvarstående. Benign leukopeni uppträder oftast inom de fyra första månaderna av behandlingen.
<i>Vanliga</i>	Trombocytopeni, eosinofili.
<i>Sällsynta</i>	Leukocytos, lymfadenopati.
<i>Mycket sällsynta</i>	Agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, erytroblastopeni, anemi, megaloblastisk anemi, retikulocytos, hemolytisk anemi, förstörd mjälte.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Benmärgsdepression

Klassificering av organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	En fördröjd överkänslighetsreaktion som omfattar flera organ med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, ledvärk, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionstester och vanishing bile duct syndrome (progressiv kolestatisk hepatopati med destruktion och utplåning av de intrahepatiska gallgångarna) som förekommer i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungor, njurar, bukspottkörtel, hjärtmuskel, tjocktarm).
<i>Mycket sällsynta</i>	Akuta allergiska allmänna reaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem, hypogammaglobulinemi.
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
Endokrina systemet	
<i>Vanliga</i>	Ödem, vätskeansamling, viktökning, hyponatremi och minskad blodosmolalitet på grund av en ADH-liknande effekt (antidiuretiskt hormon) som i sällsynta fall kan leda till vattenförgiftning, åtföljt av slöhet, kräkningar, huvudvärk, förvirringstillstånd och neurologiska rubbningar.
<i>Mycket sällsynta</i>	Galaktorré, gynekomasti.
Metabolism och nutrition	
<i>Sällsynta</i>	Folsyrebrist, minskad aptit
<i>Mycket sällsynta</i>	Akut porfyri (akut intermittent porfyri och porphyria variegata), icke-akut porfyri (porphyria cutanea tarda).
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Hyperammonemi
Psykiska störningar	
<i>Mindre vanliga</i>	Tillstånd av förvirring och rastlöshet (agitation) hos äldre patienter.
<i>Sällsynta</i>	Hallucinationer (visuella eller auditiva), depression, depressiv eller manisk sinnesstämning, rastlöshet, aggressivitet.
<i>Mycket sällsynta</i>	Aktivering av latent psykos, humörsvägningar som fobiska störningar, nedsatta tankeprocesser, brist på energi.
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	Ataxi (ataktisk och cerebellär), yrsel, somnolens, sömnighet, dåsighet
<i>Vanliga</i>	Huvudvärk, dubbelseende
<i>Mindre vanliga</i>	Ofrivilliga rörelser (t.ex. tremor, asterixis, dystoni, tics), okulomotoriska störningar kopplade till nystagmus.
<i>Sällsynta</i>	Dyskinesi, störningar såsom orofacial dyskinesi, koreoatetos (ofrivilliga rörelser i området kring ansikte och mun såsom grimaser, förvridna rörelser), talstörningar (t.ex. dysartri eller sluddrigt tal), polyneuropati, perifer neurit, perifer neuropati, parestesi och pares.
<i>Mycket sällsynta</i>	Neuroleptiskt malignt syndrom, aseptisk meningit med myoklonus och perifer eosinofili, dysgeusi.
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Minnesförsämring.
Det finns evidens för att karbamazepin kan leda till förvärrade symtom på multipel skleros. Liksom hos andra antiepileptika kan karbamazepin leda till anfall, i synnerhet kan absensanfall förvärras eller utvecklas.	
Ögon	

Klassificering av organsystem	Biverkningar
<i>Vanliga</i>	Ackommodationsstörningar (t.ex. dimsyn)
<i>Mycket sällsynta</i>	Grumlig lins, konjunktivit. Retinal toxicitet associerad med långtidsbehandling med karbamazepin har rapporterats hos två patienter, reversibel efter avslutad behandling.
Öron och balansorgan	
<i>Mycket sällsynta</i>	Hörselstörningar, t.ex. tinnitus, hyperakusi, hörselnedsättning, förändring i tonlägesuppfattning.
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga</i>	Retledningsrubbningar, AV-block i enstaka fall med synkope.
<i>Mindre vanliga till sällsynta</i>	Bradykardi, hjärtarytmi, hjärtsvikt, förvärrad kranskärslssjukdom.
Blodkärl	
<i>Sällsynta</i>	Hypertoni eller hypotoni.
<i>Mycket sällsynta</i>	Cirkulatorisk kollaps, embolism (t.ex. lungemboli), tromboflebit.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Mycket sällsynta</i>	Pulmonella överkänslighetsreaktioner med feber, dyspné och pneumonit eller lunginflammation (alveolit), enstaka fall av lungfibros har även beskrivits i litteraturen.
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	Kräkningar, illamående.
<i>Vanliga</i>	Aptitlöshet, muntorrhet.
<i>Mindre vanliga</i>	Diarré, förstoppning.
<i>Sällsynta</i>	Buksmärtor.
<i>Mycket sällsynta</i>	Inflammation i slemhinnorna i mun- och svalgområdet (glossit, stomatit, gingivit), pankreatit.
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Kolit.
Lever och gallvägar	
<i>Sällsynta</i>	Olika former av hepatit (kolestatisk, hepatocellulär eller blandad typ), destruktion av de intrahepatiska gallgångarna, gulsot, akut livshotande hepatit, särskilt under den första månaden av behandlingen, leversvikt.
<i>Mycket sällsynta</i>	Granulomatös leversjukdom.
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga</i>	Allergiska hudreaktioner med och utan feber, såsom urtikaria (som också kan vara allvarlig).
<i>Mindre vanliga:</i>	Exfoliativ dermatit, erythrodermi.
<i>Sällsynta</i>	Disseminerad lupus erythematosus, pruritus.
<i>Mycket sällsynta</i>	Stevens-Johnsons syndrom*, Lyells syndrom (toxisk epidermal nekrolys), ljuskänslighetsreaktion, exsudativ erythema multiforme och erythema nodosum, pigmenteringsrubbningar, purpura, acne, ökad svettning, alopeci, hirsutism och vaskulit har rapporterats i mycket sällsynta fall, men orsakssambandet är oklart.
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)***, likenoid keratos, onykromades.

Klassificering av organsystem	Biverkningar
Det finns ökade belägg 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 relaterad till SJS och TEN bland individer med hankinesiskt, thailändskt och vissa andra asiatiska ursprung (se avsnitt 4.2 och 4.4 för ytterligare information).	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Sällsynta</i>	Muskelsvaghet
<i>Mycket sällsynta:</i>	Störningar i benmetabolismen (minskat serumkalcium och minskat 25-hydroxikolekalciferol) som ibland leder till osteomalaci/osteoporos, artralgi, myalgi, muskelkramper.
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Frakturer.
Det har kommit rapporter om minskad bentäthet, åtföljd av osteoporos och patologiska frakturer hos patienter som använt karbamazepin under lång tid. Mekanismen, genom vilken karbamazepin påverkar benmetabolismen är inte känd.	
Njurar och urinvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	Nedsatt njurfunktion (t.ex. Albuminuri, hematuri, oliguri, förhöjt ureakväve i blod/azotemi).
<i>Mycket sällsynta</i>	Tubulointerstitiell nefrit, njursvikt, andra urineringsproblem (t.ex. täta urintömningar, dysuri, pollakiuri, urinretention).
Reproduktionsorgan	
<i>Mycket sällsynta</i>	Sexuell funktionsnedsättning, minskad libido, erektil dysfunktion, nedsatt fertilitet hos män och/eller onormal spermatogenes (sänkt spermieantal och/eller rörlighet).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga</i>	Trötthet.
Undersökningar	
<i>Mycket vanliga</i>	Förhöjt gammaglutamyltransferas (på grund av induktion av leverenzymen), vanligtvis inte kliniskt relevant.
<i>Vanliga</i>	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet.
<i>Mindre vanliga</i>	Förhöjda transaminaser.
<i>Mycket sällsynta</i>	Ökat intraokulärt tryck, förhöjda kolesterolnivåer i blodet, förhöjt HDL, förhöjda halter av triglycerider i blodet. Avvikande sköldkörtelvärden: sänkt L-tyroxin (fritt tyroxin, tyroxin, trijodtyronin) och höjt TSH-värde i blodet, vanligtvis utan kliniska symtom, ökat fritt kortisol i serum, höjda prolaktinhalter i blodet.
Det finns evidens för minskade vitamin B12-nivåer och förhöjda homocysteinnivåer i serum.	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
<i>Ingen känd frekvens**</i>	Fallolyckor (förknippade med karbamazepininducerad ataxi, yrsel, somnolens, hypotoni, förvirringstillstånd och sedering) (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)

* Rapporteras även som sällsynt biverkning i vissa asiatiska länder. Se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

** Spontanrapporter och fall i litteraturen om biverkningar (frekvens okänd utifrån tillgängliga data).

Ytterligare biverkningar som spontanrapporterats (ingen känd frekvens)

Efter godkännandet för försäljning av karbamazepin har biverkningar identifierats genom spontanrapportering och litteratur. Eftersom rapporterna var frivilliga och från en population av okänd storlek, kan inte frekvensen uppskattas från tillgängliga data.

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

När helst en förgiftning utvärderas måste också en möjlig multipel förgiftning tas i beaktande, då det är möjligt att flera läkemedel tagits med självmordsuppsåt.

Förgiftningar relaterade till karbamazepin uppträder oftast vid mycket höga doser (4 till 20 g), alltid med plasmanivåer över 20 mikrogram/ml. Oavsiktliga intag och självmordsuppsåt med plasmakoncentrationer på 38 mikrogram/ml har överlevts.

Förgiftningar (efter intag av karbamazepin med självmordsuppsåt eller oavsiktligt intag) har rapporterats i litteraturen, vissa med dödliga utfall.

Symtom på överdosering

Vid en överdosering är det möjligt att de symtom som beskrivs i avsnitt 4.8 blir mer uttalade. Det vanliga är att det centrala nervsystemet, hjärt- och kärlsystemet och andningsorganen påverkas vid överdosering.

Centrala nervsystemet:

CNS-depression, medvetandestörningar (dåsighet, somnolens, stupor, koma), yrsel, desorientering, rastlöshet, agitation, förvirring, hallucinationer, dimsyn, sluddrigt tal, dysartri, nystagmus, ataxi, dyskinesi, onormala reflexer (initialt hyperreflexi, senare hyporeflexi), tonisk-kloniska kramper, epileptiska anfall, psykomotoriska störningar, myoklonus, opistotonus, ofrivilliga rörelser, tremor, hypotermi, hudrodnad, mydriasis, EEG-rytmrubbningar.

Andningsorgan:

Andningsdepression, lungödem, cyanos, andningssvikt.

Hjärt- och kärlsystemet:

Lågt blodtryck är vanligt (høgt blodtryck kan också förekomma), retledningsrubbningar, EKG-förändringar (arytmier med breddökat QRS-komplex), takykardi, synkope, AV-block, hjärtstillestånd, hudrodnad.

Magtarmkanalen:

Illamående, kräkningar, försenad magsäckstömning, minskad tarmrörlighet.

Muskuloskeletal systemet:

Ett fåtal fall av rabdomyolys i samband med karbamazepintoxicitet har rapporterats.

Njurfunktion:

Urinretention, oliguri eller anuri, vätskeansamling, vattenförgiftning på grund av ADH-liknande effekt.

Laboratorievärden:

Hyponatremi, eventuell metabolisk acidosis, eventuellt hyperglykemi, ökad muskelkreatinfosfokinas, leukocytos, leukopeni, neutropeni, glykosuri, acetonuri.

Behandling vid överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot karbamazepin.

Därför är behandlingen symtomatisk: patienten läggs in på sjukhus, karbamazepinnivåerna mäts för att bekräfta karbamazepinförgiftning och för att fastställa storleken på överdosen.

Den skadliga dosen ska elimineras så snabbt som möjligt (ventrikeltömning, magsäckssköljning) och resorption reduceras (administrering av t.ex. aktivt kol eller ett laxermedel). Fördröjd ventrikeltömning kan resultera i försenad absorption. Detta kan leda till att patienten får återfall under återhämtningsfasen av förgiftningen.

Vitalparametrarna måste övervakas under kliniska förhållanden: plasmakoncentrationerna och hjärtfunktionen måste kontrolleras och noggrann korrigering av elektrolytbalansen kan behövas.

Hemoperfusion med aktivt kol rekommenderades. Hemodialys är ett effektivt sätt att behandla överdosering av karbamazepin.

Man bör räkna med förvärrade symtom på andra och tredje dagen efter överdosering pga. fördröjd absorption.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

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

Aktivitetsspektrumet för detta antiepileptikum omfattar: partiella anfall (enkla och komplexa) med och utan sekundär generalisering; generaliserade tonisk-kloniska anfall samt kombinationer av dessa anfallstyper.

Verkningsmekanismen hos karbamazepin, den aktiva substansen i Carbamazepine Tillomed, är inte helt klarlagd. Karbamazepin har en stabiliserande effekt på överretbara nervmembran, hämmar repetitiva neuronurladdningar och minskar den synaptiska spridningen av excitatoriska impulser. Det är tänkbart att förebyggande av repetitiv aktivering av natriumberoende aktionspotentialer i depolariserade neuron, via användnings- och spänningsberoende blockad av natriumkanaler, kan vara läkemedlets huvudsakliga verkningsmekanism.

En minskad glutamatutsöndring och stabilisering av neuronmembran kan vara orsaken till de antiepileptiska effekterna, medan den hämmande effekten på dopamin- och noradrenalinomsättning kan vara orsaken till de antimaniska egenskaperna hos karbamazepin.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Karbamazepin (beroende på beredningsform) absorberas relativt långsamt och nästan fullständigt efter oral administration.

Den genomsnittliga absorptionshalveringstiden är 8,5 timmar och visar stora skillnader mellan individer (ca 1,72 till 12 timmar).

Efter en singeldos (beroende på beredningsform) uppnås den maximala plasmakoncentrationen hos vuxna efter 4 till 16 timmar (i mycket sällsynta fall upp till 35 timmar) och hos barn 4 till 6 timmar. Plasmanivåerna är inte linjärt beroende av dosen och uppvisar en platt kurva i det högre dosintervallet.

Plasmanivåerna är lägre efter administrering av depottabletter.

Steady-state uppnås efter 2 till 8 dagar. Det finns ingen nära korrelation mellan dosen karbamazepin och plasmakoncentrationen vid steady-state.

Vid steady-state är fluktuationerna av plasmanivåerna av karbamazepin och dess metabolit karbamazepin-10,11-epoxid små vid dosintervall på 8 respektive 12 timmar.

Vad gäller terapeutiska och toxiska plasmakoncentrationer indikerar litteraturen att anfallsfrihet kan uppnås vid plasmanivåer på 4 till 12 mikrogram/ml. Om plasmanivåerna överstiger 20 mikrogram/ml så förvärras den kliniska bilden. Smärtlindring vid trigeminusneuralgi uppnås vid plasmakoncentrationer på 5 till 18 mikrogram/ml.

Tröskelkoncentrationen för uppkomsten av biverkningar är cirka 8 till 9 mikrogram/ml.

Matintag har ingen signifikant inverkan på vare sig hastighet eller omfattning av absorptionen av karbamazepin, oavsett beredningsform.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen hos människor är mellan 0,8 och 1,9 l/kg.

Karbamazepin binds 70–80 % till plasmaprotein. Andelen obunden karbamazepin är konstant i koncentrationer upp till 50 mikrogram/ml. Den farmakologiskt aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid är bunden till plasmaprotein i 48–53 % (cirka 0,74 l/kg).

Farmakokinetiska interaktioner förväntas, se avsnitt 4.5.

Karbamazepinkoncentrationen i CSF (cerebrospinalvätska) är 33 % för respektive plasmakoncentration.

Karbamazepinkoncentrationen i saliv motsvarar koncentrationen den fria modersubstansen och korrelerar väl med plasmanivån (20–30 %). Med multiplikatorn 4 kan den användas för att uppskatta plasmanivån som en del av behandlingen.

Karbamazepin passerar placentan och överförs till modersmjölken (koncentration ca 58 % av den i plasma). Hos det ammade barnet kan detta leda till plasmakoncentrationer liknande dem i modersmjölken.

Metabolism

Karbamazepin oxideras, deamineras, hydroxyleras och förestras därefter med glukuronsyra i levern.

Fram till idag har 7 metaboliter av karbamazepin identifierats i human urin. Den största andelen utgörs av den farmakologiskt inaktiva metaboliten trans-10,11-dihydroxi-10,11-dihydrokarbamazepin. Metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid finns i cirka 0,1 till 2 %; den

har antikonvulsiva effekter. Humant mikrosomalt epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiol från karbamazepin-10,11-epoxid.

Eliminering

Vid engångsdosering är karbamazepins halveringstid i plasma ca 36 timmar (intervall: 18 till 65 timmar).

Vid långtidsbehandling förkortas halveringstiden med ca 50 % (10 till 20 timmar) på grund av enzyminduktion. Halveringstiden är kortare (i genomsnitt 6 till 10 timmar) vid kombinationsbehandling med andra antiepileptika än vid monoterapi (11 till 13 timmar); kortare hos barn än hos vuxna, längre hos nyfödda än hos spädbarn.

Plasmaclearance hos friska personer är ca $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg, hos patienter på monoterapi ca $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg, hos patienter med kombinationsbehandling ca $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg.

Efter administrering av en oral engångsdos om 400 mg karbamazepin, utsöndras 72 % i urinen och 28 % i faeces, delvis i oförändrad form. I urinen återfinns cirka 2 till 3 % av dosen i form av oförändrat läkemedel.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Eftersom karbamazepin elimineras snabbare hos barn kan de behöva högre doser av karbamazepin (angett som mg/kg) än vuxna för att upprätthålla terapeutisk koncentration.

Äldre patienter (65 år eller äldre)

Det finns inga indikationer om variationer i farmakokinetiken för karbamazepin hos äldre patienter jämfört med unga vuxna.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Inga data finns tillgängliga avseende farmakokinetiken för karbamazepin hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data har inte visat några särskilda risker för människor baserat på gängse studier av allmäntoxicitet av engångsdos och upprepade doser, lokal tolerans, genotoxicitet och karcinogen potential.

Data från djurstudier är dock otillräckliga för att kunna utesluta en teratogen effekt av karbamazepin.

Karcinogenicitet

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

Genotoxicitet

Flera standardstudier med avseende på mutagenicitet hos bakterier och däggdjur visar inga tecken på genotoxicitet av karbamazepin.

Reproduktionstoxicitet

Ackumulerad evidens från olika djurstudier på möss, råttor och kaniner visade att karbamazepin vid doser 10 till 20 gånger högre än den rekommenderade humana dosen under organbildning resulterade i ökad embryonal dödlighet och tillväxthämning. Hos möss sågs embryonala

defekter (främst på de cerebrala ventriklarna). I en reproduktionsstudie på råttor uppvisade diande avkommor hämmad viktökning vid en maternell dosnivå på 192 mg/kg/dag hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Ammoniometakrylsampolymer

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat typ A

Magnesiumstearat

Talk

Trietylcitrat

6.2. Inkompatibiliteter

Inte tillämpligt.

6.3. Hållbarhet

2 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (Alu-PVC/PE/PVDC) om 30, 50, 56, 100 och 200 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 58460

400 mg: 58461

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-09-14

Datum för förnyat godkännande: 2025-06-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-17