

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Hermolepsin Retard 100 mg depottabletter  
Hermolepsin Retard 200 mg depottabletter  
Hermolepsin Retard 300 mg depottabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depottablett innehåller 100 mg, 200 mg eller 300 mg karbamazepin.

Hjälpämnen med känd effekt: laktos (14,25 mg/100 mg tablett, 28,5 mg/200 mg tablett eller 42,75 mg/300 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Depottabletter 100 mg är vita, runda, kupade med skåra, Ø 9 mm.  
Depottabletter 200 mg är vita, runda, kupade med skåra, Ø 11 mm.  
Depottabletter 300 mg är vita, runda, plana med skåra, Ø 13 mm.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Epilepsi

Monoterapi bör eftersträvas men Hermolepsin Retard kan kombineras med andra antiepileptika. Behandling skall initieras med låga doser som ändras i enlighet med klinisk respons tills optimal effekt är nådd. Karbamazepindosen ska anpassas efter behovet för varje enskild patient för att uppnå adekvat anfallskontroll. Vid insättning av Hermolepsin Retard kan dosen av eventuell annan pågående behandling med antiepileptika bibehållas, anpassas (om nödvändigt) eller utsättas långsamt och med försiktighet (se avsnitt 4.5 och 5.2). Ska

Hermolepsin Retard utsätts bör detta ske långsamt och stegvis. Under graviditet bör Hermolepsin Retard förskrivas på strikt indikation och som monoterapi.

#### Administreringssätt

Depottabletterna kan tas i samband med måltid, efter måltid eller mellan måltiderna. Depottabletterna tas med vätska. Depottabletten är delbar men får inte krossas eller tuggas. Depottabletterna tas ofta två gånger dagligen.

#### *Vuxna*

Initialt 100 mg 2 gånger dagligen. Därefter höjs dygnsdosen med 200 mg varje vecka eller långsammare tills effektiv underhållsdos nås. Underhållsdosen är vanligen 400–600 mg 2 gånger (dvs. totalt 800–1200 mg) dagligen.

#### *Särskilda populationer*

##### *Nedsatt njurfunktion/Nedsatt leverfunktion*

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

##### *Pediatrisk population*

Initial dos till barn upp till 4 års ålder är 20–60 mg dagligen, vilket kan ökas med 20 till 60 mg varannan dag. Initial dos till barn från 4 års ålder är 100 mg dagligen, vilket kan ökas med 100 mg en gång per vecka.

Normal dosering per dag är 10–20 mg/kg kroppsvikt och dygn, uppdelat på flera doser.

Barn under 1 års ålder: 100–200 mg

Barn mellan 1 och 5 års ålder: 200–400 mg

Barn mellan 6 och 10 års ålder: 400–600 mg

Barn mellan 11 och 15 års ålder: 600–1000 mg (dosen uppdelas över dagen)

> 15 år: 800–1200 mg (samma dos som för vuxna)

##### *Maximal rekommenderad dos*

Upp till 6 år: 35 mg/kg/dag (Observera enheten mg/kg/dag)

6–15 år: 1000 mg/dag

> 15 år: 1200 mg/dag

##### *Behandlingskontroll*

Behandlingen styrs med ledning av det kliniska svaret och plasmakoncentrationsbestämningar utförs vid behov. 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 Hermolepsin Retard 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 µmol/l (5–10 µg/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). Eventuellt utsättande av Hermolepsin Retard bör ske långsamt och stegvis. Lever- och njurfunktion bör kontrolleras före behandlingens början och därefter om det finns klinisk indikation.

#### **Vid trigeminusneuralgi:**

Initial dos 200–400 mg/dygn, som ökas gradvis till analgetisk effekt erhållits. En dosering av 600–800 mg dagligen fördelat på 2 doser är vanligen tillräcklig. Efter att terapeutisk effekt har setts kan dosen gradvis sänkas till lägsta möjliga underhållsdos. En initial dos om 100 mg 2 gånger dagligen rekommenderas hos äldre.

En långsam ökning av doseringen minskar risken för centralnervösa biverkningar hos känsliga personer. Maximal rekommenderad dos är 1200 mg/dag.

#### **Vid alkoholabstinens:**

600–800 mg Hermolepsin Retard depottabletter per dag utgör vanligen tillräcklig dos. Även om behandlingen påbörjas sent på dagen ska 600 mg ges för att adekvat krampskydd snabbt ska uppnås. I det akuta skedet kan det vara en fördel att ge karbamazepin tillsammans med ett sedativum/hypnotikum.

#### **Patienter med hankinesiskt eller thailändskt ursprung**

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 karbamazepinrelaterad Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt 4.4).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot strukturellt närbesläktade läkemedel (exempelvis tricykliska antidepressiva) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hepatisk porfyri (t.ex. akut intermittent porfyri, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda)
- AV konduktionsstörningar
- Tidigare benmärgssuppression.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med karbamazepin skall ske under medicinsk övervakning. Äldre patienter och patienter med förhöjt intraokulärt tryck, allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lever- eller njursjukdom inklusive urinretention ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med MAO-hämmare bör undvikas. Minst 14 dagar bör förflöta innan patienter som tidigare behandlats med MAO-hämmare insätts på behandling med karbamazepin (se avsnitt 4.5).

#### ***Utsättande***

Snabb utsättning av antiepileptika kan medföra ökad risk för utsättningsanfall, därför rekommenderas det att karbamazepin sätts ut gradvis under en 6-månaders period. Om karbamazepin måste seponeras plötsligt för att bytas ut mot annan antiepileptika, krävs tilläggsbehandling med ett lämpligt läkemedel (t.ex. diazepam intravenöst eller rektalt eller alternativt fenytoin intravenöst). Enstaka fall talar för att korsöverkänslighet även kan

förekomma mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin och fenobarbital).

#### *Hematologiska effekter*

Blodstatus inklusive trombocyter, retikulocyter och serumjärnnivåer skall kontrolleras innan behandlingen initieras och i regelbundna intervall under behandlingen. Plötsligt uppträdande infektion eller hudblödningar kan tyda på en kraftig progressiv sänkning av leukocyt- och trombocytantalet. Läkemedlet bör avbrytas i detta läge eller vid tecken på betydande benmärgsdepression, överkänslighet, hudreaktioner eller nedsatt leverfunktion. Patienten bör uppmanas att kontakta läkare om symtom på blod-, lever- eller hudförändringar såsom feber, halsbesvär, utslag, sår i munnen, blåmärken, petekier eller blödning under huden uppträder.

#### *Anfall*

Hermolepsin Retard ska användas med försiktighet vid behandling av patienter, som har blandade epilepsiformer med absensanfall. Hermolepsin Retard kan hos dessa patienter orsaka en ökad frekvens av generaliserade anfall. Behandlingen ska sättas ut om anfallen förvärras.

#### *Lever- och njurfunktion*

Lever- och njurfunktion samt hematologiska parametrar bör övervakas vid initiering och under behandlingen, särskilt hos äldre och hos patienter som har haft leversjukdom.

Karbamazepinbehandling måste avbrytas omedelbart vid tecken på leverdysfunktion eller om en aktiv leversjukdom diagnostiseras.

Urinprov för komplett kontroll av njurfunktionen rekommenderas före behandling initieras och med jämna mellanrum under behandlingen.

#### *Monitorering av plasmanivåerna av karbamazepin krävs i följande fall:*

Betydande ökning av mängden anfall, monitorering av compliance, under graviditet, vid behandling av barn eller ungdomar och om en metabolisk störning eller toxicitet på grund av interaktion misstänks.

#### *Allvarliga hudreaktioner*

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. I länder med främst en kaukasisk population uppskattas dessa reaktioner att inträffa hos 1–6 av 10 000 nya användare men i vissa asiatiska länder uppskattas förekomsten att vara ungefär 10 gånger högre. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS och TEN utvecklas under behandlingens första månader. Patienter som fått allvarliga hudreaktioner kan behöva läggas in på sjukhus eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och dödliga. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Hermolepsin Retard 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 belägg för betydelsen av olika HLA alleler i predisponerade patienter för immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

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

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

Det finns vissa uppgifter som tyder på en ökad risk för allvarliga karbamazepinassocierade 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 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 karbamazepininducerade hudbiverkningar hos individer med europeisk härkomst och japaner. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS), samt de mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulösa utslag (se avsnitt 4.8).

Frekvensen av allelen HLA-A\*3101 varierar brett mellan etniska populationer. Allel HLA-A\*3101 har en prevalens 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 karbamazepininducerade 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 natriumnivån i serum 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 risk 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.

### *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.

### *Antikolinerga effekter*

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

### *Överkänslighet*

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

*Andra reaktioner:* Långtidsbehandling (> 6 månader) med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer i levern kan leda till en aktiv brist på vitamin D och till utvecklingen av osteomalaci. Denna risk gäller särskilt för patienter i institutionsvård och andra situationer där patienter är inte tillräckligt exponerad för solljus.

Karbamazepin kan aktivera latent psykos och orsaka förvirring och oro hos äldre.

Karbamazepin ska ges med försiktighet till äldre patienter och patienter med tidigare sjukdomstillstånd i benmärgen.

#### *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 Hermolepsin Retard ska därför anpassas och/eller plasmakoncentrationerna ska följas upp.

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

Karbamazepin är en potent inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer varför plasmakoncentrationen och därmed den kliniska effekten kan minskas för samadministrerade läkemedel. Monitorering av effekt eller plasmakoncentrationer av samadministrerade läkemedel rekommenderas de första veckorna efter insättning av karbamazepin liksom vid utsättande av karbamazepin. Se avsnitt 4.5.

Kombination med midazolam bör undvikas.

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

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska informeras om att samtidig användning av karbamazepin med hormonella preventivmedel kan medföra att preventivmedel av denna typ blir ineffektiva (se avsnitt 4.5 samt 4.6). Alternativa icke-hormonella preventivmetoder rekommenderas vid behandling med karbamazepin.

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist.

Karbamazepin kan minska serumkoncentrationer av tyreoidahormoner via enzyminduktion vilket kräver en dosökning av tyreoidahormoner för patienter med hypotyreos. Följaktligen bör monitorering av sköldkörtelhormon utföras innan karbamazepinbehandling initieras samt under och efter behandling av patienter med sköldkörtelhormonbehandling. Det kan finnas ett behov av justering av dosen av sköldkörtelhormon.

Samtidig användning av karbamazepin med selektiva serotoninåterupptagshämmare (t.ex. fluoxetin, paroxetin) kan leda till utveckling av toxiskt serotonergt syndrom.

#### *Fall*

Behandling med Hermolepsin Retard 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 läkemedel som kan förvärra dessa effekter, bör en fullständig riskbedömning för fall regelbundet övervägas för patienter som står på långtidsbehandling med Hermolepsin Retard.

### *Hjälpämnen*

Hermolepsin Retard depottabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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**

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

### ***Farmakodynamiska interaktioner***

Användning av Hermolepsin Retard rekommenderas inte i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Innan Hermolepsin Retard ges bör minst 14 dagar efter utsättning av MAO-hämmare förflyta, eller längre om den kliniska situationen tillåter (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

### ***Farmakokinetiska interaktioner***

Effekter av andra läkemedel på karbamazepins farmakokinetik

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

mekanismen för interaktionen är enzyminduktion bör serumnivåerna av karbamazepin följas under 2 veckor efter in- eller utsättning.

Karbamazepin inducerar flertalet läkemedelsmetaboliserande enzym och transportörer t.ex. CYP3A, CYP2C8, 9 och 19, CYP2B6, UGT:er (glukuronidering) och transportproteinet p-glykoprotein (Pgp). Därför kan samtidig behandling med karbamazepin öka nedbrytningen av det stora antal läkemedel vars metabolism katalyseras av dessa enzym. Plasmanivåerna av sådana läkemedel kan därmed reduceras med minskad eller utebliven effekt som följd. En induktion av Pgp kan leda till sänkta plasmanivåer och minskad distribution av läkemedel som transporteras av detta protein t.ex. digoxin, fexofenadin, dabigatran etexilate och sofosbuvir. Den inducerande effekten av karbamazepin når sitt maximum efter ca 2 veckors behandling med karbamazepin och kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling.

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.

*För detaljerad information rörande dessa interaktioner se nedan samt produktinformationen för det samtidigt administrerade läkemedlet och dess behandlingsrekommendationer gällande sambehandling med inducerare.*

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

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

#### Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av karbamazepin

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

Analgetika, anti-inflammatoriska medel: dextropropoxifen, ibuprofen.

Androgener: danazol.

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

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

Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin.

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

Antihistaminer: loratadin (begränsade data).

Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol.

Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil.

Karbanhydrashämmare: acetazolamid.

Neuroleptika: olanzapin.

Spasmolytika: oxybutynin och dantrolen.

Trombocytaggregationshämmande medel: tiklopidin.

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

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

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

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

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

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

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

Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid kan leda till 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:

Loxapin, quetiapin, 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.

#### Läkemedel vars farmakokinetik påverkas av karbamazepin

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

En dosjustering kan krävas för ett flertal läkemedel. *Nedan följer en lista med exempel på sådana läkemedel. Observera att listan inte inkluderar alla påverkade läkemedel. För mer information rörande hur individuella läkemedel påverkas av induktion se också produktinformationen för det samtidigt administrerade läkemedlet.*

Analgetika, anti-inflammatoriska medel: buprenorfin, metadon, paracetamol (långtidsadministrering av karbamazepin och paracetamol kan vara associerat med levertoxicitet), fenazon (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, edoxaban). Om samtidig användning är nödvändigt rekommenderas noggrann övervakning av tecken och symtom på trombos.

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

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

Antineoplastika: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Anxiolytika: alprazolam, midazolam.

Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin.

Immunsuppressiva medel: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

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

Kortikosteroider: t.ex. prednisolon, dexametason.

Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.

Neuroleptika: klopazin, 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.

*Topiramat:* Vid samtidig behandling med karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramat, sannolikt p.g.a. inducerad metabolism. Denna metaboliska interaktion torde motverkas av att den antiepileptiska effekten av medlen är additiv, men dosjustering av topiramat 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 neuralrörsdefekter (spina bifida), kraniofaciala defekter såsom läpp- gompalt, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi, fingerhypoplasia 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.

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 blödningsrubbningar hos barnet har det också rekommenderats att vitamin K1 ges 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 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:

- Hermolepsin Retard 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 Hermolepsin Retard 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.

### *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 Hermolepsin Retard. Om man väljer att amma under pågående Hermolepsin Retard 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**

Hermolepsin Retard har påtaglig effekt 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 Hermolepsin Retard, särskilt i början av behandlingen eller i samband med dosjusteringar. Patienten ska därför iaktta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

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

### *Sammanfattning i tabellform av biverkningar i kliniska studier och från spontanrapporter*

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

**Tabell 1:**

| <b>Organsystem</b>                          | <b>Frekvens</b>      | <b>Biverkningar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Infektioner och infestationer</i></b> | Ingen känd frekvens: | Reaktivering av infektion med humant herpesvirus 6*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>       | Vanliga:             | Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                             | Mindre vanliga:      | Leukocytos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                             | Sällsynta:           | Agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, megaloblastisk anemi, retikulocytos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                             | Mycket sällsynta:    | Röd blodkroppsaplasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                             | Ingen känd frekvens: | Benmargssvikt*, anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b><i>Immunsystemet</i></b>                 | Sällsynta:           | Fördröjd överkänslighetsreaktion som innefattar flera organ med hudrodnad, vaskulit, lymfadenopati, störningar vilka efterliknar lymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, 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 |

| <b><u>Organsystem</u></b>                        | <b><u>Frekvens</u></b> | <b><u>Biverkningar</u></b>                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Ingen känd frekvens:   | Läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*, hypogammaglobulinemi                                           |
| <b><i>Endokrina systemet</i></b>                 | Sällsynta:             | Gynekomasti, galaktorré                                                                                                                    |
| <b><i>Metabolism och nutrition</i></b>           | 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                                               |
| <b><i>Psykiska störningar</i></b>                | Sällsynta:             | Hallucinationer, depression, aggressivitet, agitation, rastlöshet, konfusion och aktivering av psykotiska symtom, oro                      |
| <b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b> | 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 |
|                                                  | Mycket sällsynta:      | Malignt neuroleptikasyndrom                                                                                                                |
|                                                  | Ingen känd frekvens:   | Sedering*, minnesförsämring*                                                                                                               |
| <b><i>Ögon</i></b>                               | Vanliga:               | Ackommodationsstörningar                                                                                                                   |
|                                                  | Sällsynta:             | Linsgrumling, konjunktivit                                                                                                                 |
| <b><i>Öron och balansorgan</i></b>               | Sällsynta:             | Tinnitus, hyperakusi                                                                                                                       |
|                                                  | Mycket sällsynta:      | Hypoakusi, förändrad tonuppfattning                                                                                                        |

| <b><u>Organsystem</u></b>                              | <b><u>Frekvens</u></b> | <b><u>Biverkningar</u></b>                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Hjärtat</i></b>                                  | Sällsynta:             | Hjärtpåverkan (AV-block, bradykardi), hjärtsvikt, förvärrad koronariskemi                                                                                                  |
| <b><i>Blodkärl</i></b>                                 | Sällsynta:             | Hypertension eller hypotension, tromboemboliska komplikationer (t.ex. lungemboli), tromboflebit                                                                            |
| <b><i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i></b> | Sällsynta:             | Pulmonella överkänslighetsreaktioner                                                                                                                                       |
| <b><i>Magtarmkanalen</i></b>                           | Mycket vanliga:        | Kräkningar, illamående                                                                                                                                                     |
|                                                        | Vanliga:               | Muntorrhet                                                                                                                                                                 |
|                                                        | Mindre vanliga:        | Diarré, obstipation                                                                                                                                                        |
|                                                        | Sällsynta:             | Buksmärtor, dysgeusi, glossit, stomatit                                                                                                                                    |
|                                                        | Mycket sällsynta:      | Pankreatit                                                                                                                                                                 |
|                                                        | Ingen känd frekvens:   | Kolit*                                                                                                                                                                     |
| <b><i>Lever och gallvägar</i></b>                      | Sällsynta:             | Hepatit, destruktion av intrahepatiska gallvägar                                                                                                                           |
|                                                        | Mycket sällsynta:      | Leversvikt                                                                                                                                                                 |
| <b><i>Hud och subkutan vävnad</i></b>                  | Vanliga:               | Urtikaria, hudutslag                                                                                                                                                       |
|                                                        | Sällsynta:             | Exfoliativ dermatit, fotosensibilitet, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , pigmenteringsstörning, purpura, klåda, akne, svettningar, alopeci, hirsutism |
|                                                        | Mycket sällsynta:      | Angioödem, allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), Stevens-Johnsons syndrom#, toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4)               |
|                                                        | Ingen känd frekvens:   | Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)*, likenoid keratos*, onykromades (förlust av naglar)*                                                                       |

| <b><u>Organsystem</u></b>                                                 | <b><u>Frekvens</u></b> | <b><u>Biverkningar</u></b>                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></b>                       | Sällsynta:             | Osteomalaci efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, ledvärk, muskelvärk, muskelkramp                |
|                                                                           | Ingen känd frekvens:   | Osteoporos efter långvarig behandling beroende på ökad nedbrytning av vitamin D genom enzyminduktion, fraktur*                                         |
| <b><i>Njurar och urinvägar</i></b>                                        | Sällsynta:             | Tubulointerstitiell nefrit, proteinuri, kreatininstegring, njurinsufficiens, hematuri, oliguri, pollakisuri, urinretention                             |
| <b><i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i></b>                          | Sällsynta:             | Sexuell funktionsnedsättning                                                                                                                           |
|                                                                           | Ingen känd frekvens:   | Störning av spermatogenesisen (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)                                                          |
| <b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i></b> | Mycket vanliga:        | Trötthet                                                                                                                                               |
|                                                                           | Sällsynta:             | Feber                                                                                                                                                  |
|                                                                           | Mycket sällsynta:      | Anafylaktisk reaktion                                                                                                                                  |
| <b><i>Undersökningar</i></b>                                              | Mycket vanliga:        | Förhöjt gamma-GT                                                                                                                                       |
|                                                                           | Vanliga:               | Höjning av alkaliska fosfataser i blodet, förhöjda transaminaser                                                                                       |
|                                                                           | Sällsynta:             | Laborationsmässig bild som vid hypotyreos                                                                                                              |
|                                                                           | Mycket sällsynta:      | Förhöjda nivåer av kolesterol i blodet, förhöjda nivåer av HDL-kolesterol samt förhöjda nivåer av triglycerider i blodet, ökning av prolaktin i blodet |
|                                                                           | Ingen känd frekvens:   | Ökat intraokulärt tryck, sänkt bentäthet*                                                                                                              |
| <b><i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i></b>      | Ingen känd frekvens:   | Fall* (förknippade med Hermolepsin Retard-behandlingsinducerad ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion, sedering) (se avsnitt 4.4)             |

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

\* Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen

Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna frekvensen på ett tillförlitligt sätt varför de klassificeras som ingen känd frekvens.

Beskrivning av vissa biverkningar

Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Hermolepsin Retard. Mekanismen, genom vilken Hermolepsin Retard 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).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdosering

Toxicitet

10 g till vuxen (i regel 20–30 g), cirka 4 g till 12-åring samt 1,6 g till 3-åring gav letal intoxication. Barn 1–3 år: 200–400 mg lindrig, 500–600 mg måttlig och  $\geq 1400$  mg allvarlig till mycket allvarlig intoxication. 2–2,4 g till 14-åring gav måttlig intoxication. Vuxna: 1,2–2,8 g lindrig, 3–10 g måttlig till allvarlig och  $\geq 10$  g allvarlig eller mycket allvarlig intoxication. Toxisk koncentration  $> 45 \mu\text{mol/l}$ , allvarlig förgiftning  $> 100 \mu\text{mol/l}$ , mycket allvarlig förgiftning  $> 170 \mu\text{mol/l}$ .

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

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptikum, karboxamidderivat. ATC-kod N03AF01.

Den aktiva substansen i Hermolepsin Retard, karbamazepin, har kemisk släktskap med tricykliska antidepressiva. Verkningsmekanismen hos karbamazepin är inte helt klarlagd. Den antikonvulsiva effekten torde åtminstone delvis bero på excitabilitetsminskning och en synaptisk blockering huvudsakligen genom förhindrande av repetitiva urladdningar och minskning av det posttetaniska potentieringsfenomenet. Karbamazepin förhindrar paroxysmala smärtattacker vid trigeminusneuralgi. Vid alkoholabstinens och vid epilepsi

höjer Hermolepsin Retard den sänkta kramptröskeln och minskar därmed risken för kramper samt lindrar abstinenssymtom.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption*

Karbamazepin absorberas relativt långsamt men nästan fullständigt från depottabletterna. Denna formulering möjliggör att karbamazepin frigörs långsamt med samma biotillgänglighet som konventionella Hermolepsin-tabletter. Med Hermolepsin Retard-depottabletter uppnås maximal serumkoncentration i medeltal 21 timmar efter engångsdos. Vid underhållsdosering uppmäts högsta koncentrationen av karbamazepin 3–6 timmar efter given dos. Fluktuationer i plasmakoncentrationer minskade signifikant vid användning av depottabletter.

Hermolepsin Retard kan tack vare sin depåeffekt doseras 2 gånger per dygn till de flesta patienter för att upprätthålla en terapeutisk plasmakoncentration. Samtidigt födointag kan hos vissa patienter ge snabbare och högre plasmakoncentration.

### *Distribution*

70–80 % av absorberat karbamazepin binds till plasmaproteiner.

Koncentrationen av oförändrad substans i cerebrospinalvätska och saliv återspeglar den icke-proteinbundna delen i plasma (20–30 %). Koncentrationer i bröstmjolk motsvarar 25–60 % av motsvarande plasmanivåer. Karbamazepin passerar placentan.

Vid fullständig absorption av karbamazepin, är den skenbara distributionsvolymen 0,8 till 1,9 l/kg.

### *Metabolism*

Karbamazepin metaboliseras i levern, där epoxidering är den viktigaste biotransformationen, med 10,11-transdiol derivat och dess glukuronid som huvudsakliga metaboliter. Cytokrom P450 3A4 har identifierats som den huvudsakliga isoform som är ansvarig för bildning av den huvudsakliga farmakologiskt aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid. Humant mikrosomal epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar av 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid.

### *Eliminering*

Efter en enstaka dos är halveringstiden av karbamazepin i plasma ca 36 timmar. Vid långtidsbehandling är halveringstiden i genomsnitt ca 16–24 timmar (sannolikt p.g.a. induktion av enzymer).

Hos patienter som samtidigt behandlas med andra enzyminducerande läkemedel (t.ex. fenytoin, fenobarbital), är halveringstiden ca 9–10 timmar.

Halveringstiden för den aktiva metaboliten, karbamazepin-10,11-epoxid är 6–8 timmar. Efter administrering av en oral engångsdos på 400 mg karbamazepin, utsöndras ca 97 % som metaboliter, därav 72 % i urinen och 28 % i faeces. Endast 3 % av en given dos utsöndras i urinen som oförändrat karbamazepin.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

### *Karcinogenicitet*

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

### *Reproduktionstoxicitet*

Hos möss, råttor och kaniner ledde oral administrering av karbamazepin under organogenesen till ökad embryonal dödlighet vid doser som orsakade maternell toxicitet (över 200 mg/kg kroppsvikt dagligen, dvs. 10–20 gånger den vanliga humana dosen). Hos råttor fanns också vissa tecken på abort vid dosen 300 mg/kg kroppsvikt samt tillväxthämning, återigen på 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**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Cellulosa, mikrokristallin  
Ricinolja, hydrogenerad  
Stärkelse, gelatiniserad  
Polysorbat 80  
Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Plastburk, 100 depottabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

|                                           |       |
|-------------------------------------------|-------|
| Hermolepsin Retard 100 mg depottabletter: | 10790 |
| Hermolepsin Retard 200 mg depottabletter: | 10791 |
| Hermolepsin Retard 300 mg depottabletter: | 10792 |

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

1988-05-19 / 2007-01-01

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-02-03