

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tegretol 100 mg tabletit
Tegretol 200 mg tabletit
Tegretol Retard 200 mg depottabletit
Tegretol Retard 400 mg depottabletit
Tegretol 20 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit
Karbamatsepiini 100 mg ja 200 mg.

Depottabletit
Karbamatsepiini 200 mg ja 400 mg.

Oraalisuspensio
Karbamatsepiini 20 mg/ml.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Depottabletit: yksi 200 mg:n depottabletti sisältää 0,22 mg ja yksi 400 mg:n depottabletti sisältää 0,44 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Oraalisuspensio: sorbitoli 175 mg/ml, propyleeniglykoli 25 mg/ml, metyyliiparahydroksibentsoaatti 1,2 mg/ml, propyyliiparahydroksibentsoaatti 0,3 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti
Tegretol 100 mg: Valkoinen, pyöreä, Ø 7 mm, paksuus 2,9 mm, jakourteellinen, merkintä GEIGY, B/W.
Tegretol 200 mg: Valkoinen, pyöreä, Ø 9 mm, paksuus 3,7 mm, jakourteellinen, merkintä C/G ja G/K.

Depottabletti
Tegretol Retard 200 mg: Vaaleanruskeanoranssi, soikea, pituus 12,2 mm, leveys 5,6 mm, paksuus 5 mm, jakourteellinen, merkintä C/G ja H/C.
Tegretol Retard 400 mg: Ruskeanoranssi, soikea, pituus 16,7 mm, leveys 6,6 mm, paksuus 6 mm, jakourteellinen, merkintä CG/CG, ENE/ENE.

Oraalisuspensio
Valkoinen, karamellin makuinen ja -hajuinen siirappimainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

- yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset.
- paikalliset tai paikallisalkuiset yksinkertaiset tai monimuotoiset kohtaukset, joihin voi liittyä tajunnan menetys

Karbamatsepiinista ei yleensä ole hyötyä poissaolo-kohtausten (petit mal) eikä myokloonisten kohtausten hoidossa (ks. kohta 4.4).

- Maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä (bipolaarisessa) sairaudessa.
- Alkoholin vieroitusoireet.
- Trigemini-neuralgia.
- Kivulias diabeettinen neuropatia.

Huom! Tegretol-valmistetta saadaan käyttää indikaatiolla maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä sairaudessa vain psykiatrian erikoislääkäreiden määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon sekä psykiatrisissa sairaaloissa ja mielenterveystoimistoissa sekä näiden valvomassa avohoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tegretol-tabletit voidaan ottaa aterian aikana, sen jälkeen tai aterioiden välillä neste kera. Depottabletit on nieltävä nesteen kera kokonaisina tai jaettuina niitä kuitenkaan pureskelematta tai murskaamatta. Depottablettien ominaisuuksien (hidas, tasainen lääkeaineen vapautuminen) ansiosta niitä voidaan käyttää kahdesti päivässä annosteltuina. Kliininen käyttö on osoittanut, että siirryttäessä tableteista Retard-depottabletteihin annoksen suurentaminen joillekin potilaille voi olla tarpeen.

Tegretol-oraalisuspensio voidaan ottaa aterian aikana, sen jälkeen tai aterioiden välillä. Oraalisuspensiota on ravistettava voimakkaasti ennen annostelua. Oraalisuspensio sopii käytettäväksi, jos potilaan on vaikea niellä tabletteja tai annoksen tarkka sovittaminen on tarpeen. Koska vaikuttava aine imeytyy Tegretol-oraalisuspensiosta nopeammin kuin tableteista ja saa aikaan korkeamman maksimipitoisuuden kuin vastaava annos tablettimuodolla, sivuvaikutusten välttämiseksi hoito suositetaan aloitettavaksi pienellä annoksella ja annosta lisättäväksi vähitellen. Siirryttäessä tableteista oraalisuspensioon, annetaan sama milligrammamäärä vaikuttavaa ainetta jaettuna useampaan pienempään osa-annokseen (esim. tabletteja kaksi kertaa päivässä., oraalisuspensiota kolme kertaa päivässä).

Lääkeaineinteraktioista ja erilaisesta antiepileptisten lääkkeiden farmakokinetiikasta johtuen iäkkäillä henkilöillä karbamatsepiiniannoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta.

Epilepsia

Mikäli mahdollista, karbamatsepiinia tulisi käyttää monoterapiana.

Hoito aloitetaan pienellä annoksella, jota vähitellen suurennetaan, kunnes saadaan optimaalinen vaikutus.

Karbamatsepiiniannos tulee mukauttaa yksittäisen potilaan tarpeiden mukaisesti jotta kohtausten esiintyminen saadaan hallintaan. Plasman karbamatsepiinipitoisuuden määrittäminen voi helpottaa optimaalisen annoksen löytämistä. Epilepsian hoidossa tarvitaan yleensä karbamatsepiiniannosta, jolla plasman karbamatsepiinipitoisuus on noin 4-12 mikrogrammaa/ml (17-50 mikromoolia/litra (ks. kohta 4.4).

Karbamatsepiinin liittämisen potilaan saamaan muuhun epilepsialääkitykseen tulee tapahtua asteittain samalla, kun olemassa oleva lääkitys säilytetään ja sen annosta tarvittaessa muutetaan (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Aikuiset

Aluksi 100-200 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annosta tulee suurentaa hitaasti - yleensä annokseen 400 mg 2-3 kertaa vuorokaudessa - kunnes saadaan optimaalinen vaste. Joillakin potilailla saattaa 1600 mg tai 2000 mg vuorokaudessa olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

4-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille suositetaan alkuannokseksi 20-60 mg vuorokaudessa, jota suurennetaan 20-60 mg:lla vuorokaudessa joka toinen päivä. Yli 4-vuotiaiden hoito voidaan aloittaa annoksella 100 mg vuorokaudessa ja annosta suurennetaan viikoittain 100 mg:lla.

Ylläpitoannostus: 10-20 mg/kg/vrk jaettuna osa-annoksiin.

Alle 1-vuotiaat: 100-200 mg/vrk (= 5-10 ml oraalisuspensiota)
1-5-vuotiaat: 200-400 mg/vrk (= 10-20 ml oraalisuspensiota)
6-10-vuotiaat: 400-600 mg/vrk (= 20-30 ml oraalisuspensiota)
11-15-vuotiaat: 600-1000 mg/vrk (= 30-50 ml oraalisuspensiota (mikäli annos 1000 mg, lisäannos 5 ml))
Joustavimmin annostelu onnistuu 100 mg:n tableteilla tai oraalisuspensiolla (5 ml=100 mg).
Yli 15-vuotiaat: 800-1200 mg/vrk (sama annos kuin aikuisilla)

Korkein suositeltu annos:

Alle 6-vuotiaat: 35 mg/kg/vrk

6-15 vuotiaat: 1000 mg/vrk

Yli 15 vuotiaat: 1200 mg/vrk

Trigeminusneuralgia

Hoito aloitetaan 200-400 mg:n vuorokausiannoksella, jota vähitellen suurennetaan, kunnes analgeettinen vaikutus saavutetaan. Yleensä 600-800 mg/vrk jaettuna 3-4 osa-annokseksi on riittävä annos. Sitten annosta pienennetään asteittain pienimpään mahdolliseen ylläpitoannokseen. Iäkkäille (≥ 65 -vuotiaat) suositellaan aluksi 100 mg:aa kahdesti vuorokaudessa. Korkein suositeltu annos on 1200 mg/vrk. Kun kivunlievitys on saavutettu, lääkehoito pyritään lopettamaan asteittain kunnes potilas saa uuden kohtauksen.

Alkoholin vieroitusoireet

Keskimääräinen annos on 600 mg vuorokaudessa (annettuna kolmena osa-annoksena). Vaikeissa tapauksissa annosta voidaan suurentaa muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana esim. 1200 mg:aan vuorokaudessa jaettuna kolmeen osa-annokseen. Hoidettaessa vaikeita vieroitusoireita karbamatsepiini tulisi aluksi kombinoida sedatiivis-hypnoottisiin lääkkeisiin (esim. klotiatsoli, klooridiatsepoksidi). Akuutin vaiheen jälkeen karbamatsepiinia voidaan käyttää monoterapiana.

Diabeettinen neuropatia

Yleensä 200 mg 2-4 kertaa vuorokaudessa.

Maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä (bipolaarisessa) sairaudessa

400-1600 mg vuorokaudessa (tavallisesti 400-600 mg vuorokaudessa) jaettuna 2-3 osa-annokseen. Akuutin manivaiheen hoidossa annos tulee suurentaa varsin nopeasti.

Han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevat potilaat

Han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevat potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen hoidon aloittamista, mikäli mahdollista, koska HLA-B*1502-alleelin kantajilla on voimakkaasti lisääntynyt riski kehittää vaikea Stevens-Johnsonin oireyhtymä karbamatsepiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4 tiedot geenitestauksesta ja ihoreaktioista).

Erityisryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Karbamatsepiinin farmakokinetiikasta potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, ei ole saatavilla tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai sille rakenteellisesti sukua oleville aineille (esim. trisykliset depressiolääkkeet) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Potilaat, joilla on häiriöitä eteis-kammiojohtumisessa
- Potilaat, joilla on anamneesissa luumen toimintahäiriö
- Potilaat, joilla on anamneesissa hepaattinen porfyria (esim. akuutti intermittoiva porfyria, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).
- Karbamatsepiinin käyttöä ei suositella samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tegretolia tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa. Potilaille, joilla on esiintynyt sydän-, maksa- tai munuaisvaurioita, muiden lääkeaineiden aiheuttamia hematologisia haittavaikutuksia tai joilla karbamatsepiinihoito on aikaisemmin jouduttu keskeyttämään, karbamatsepiinia tulee määrätä vain kriittisen hyöty/riski -arvioinnin ja tarkan lääketieteellisen tutkimuksen jälkeen.

Hematologiset vaikutukset

Aplastista anemiamia ja agranulosytoosia on raportoitu karbamatsepiinin käytön yhteydessä. Näiden tilojen erittäin pienestä esiintymistiheydestä johtuen mielekäs riskiarviointi karbamatsepiinin suhteen on kuitenkin vaikeaa. Hoitamattomassa populaatiossa yleensä agranulosytoosin ja aplastisen anemian riskin on arvioitu olevan n. 4,7 henkilöä / 1 000 000 / vuosi agranulosytoosin osalta ja 2 hlöä / 1 000 000 / vuosi aplastisen anemian osalta.

Ohimenevää tai pysyvää verihutaleiden tai valkosolujen määrän alenemista esiintyy joskus tai usein karbamatsepiinin käytön yhteydessä. Useimmissa tapauksissa nämä oireet kuitenkin osoittautuvat ohimeneviksi ja on epätodennäköistä, että ne viittaisivat aplastisen anemian tai agranulosytoosin puhkeamiseen. Siitä huolimatta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aloittamisen jälkeen on määritettävä täydellinen verenkuvaa (mukaan lukien verihutaleet, retikulosyytit ja seerumin rauta).

Mikäli karbamatsepiinihoidon aikana havaitaan huomattavan pieniä tai selvästi pienentyneitä valkosolu- tai verihutalepitoisuuksia, potilasta ja täydellistä verenkuvaa tulee valvoa tarkoin. Karbamatsepiinihoito tulee keskeyttää, mikäli ilmenee vähänkin viitteitä merkittävästä luuytimen toimintahäiriöstä.

Potilaille on kerrottava mahdollisiin hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvistä ensioireista. Sama koskee iho- ja maksareaktioita. Potilasta tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, mikäli hänellä ilmenee kuumetta, kurkun karheutta, ihottumaa, haavaumia suussa, herkästi syntyviä haavoja tai verenpurkauksia.

Vakavat ihoreaktiot

Karbamatsepiinihoidon aikana on raportoitu vakavia, joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS). Näitä reaktioita arvioidaan esiintyvän 1–6/10 000 uutta käyttäjää niissä maissa, joissa väestö on pääasiassa kaukasialaista alkuperää. Joissakin Aasian maissa riskin arvioidaan olevan 10-kertainen.

Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Suurin SJS ja TEN riski on ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, karbamatsepiinihoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN karbamatsepiinin käytön yhteydessä, karbamatsepiinin käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Farmakogenomiikka

On enenevästi näyttöä siitä, että eri HLA-alleelityypit altistavat potilaita immuunivälitteisille haittavaikutuksille (ks. kohta 4.2).

*HLA-B*1502-alleeli han-kiinalaisessa, thaimaalaisessa ja muussa aasialaisperäisessä väestössä*

HLA-B*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vakavan ihoreaktion, Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevilla potilailla. N. 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.2). Jos testituloksella on positiivinen, karbamatsepiinihoitoa ei saa aloittaa ainoastaan niissä tilanteissa, joissa mitään muuta hoitovaihtoehtoa ei ole. Niillä potilailla, joiden HLA-B*1502-testituloksella on negatiivinen, riski SJS:n kehittymiselle on vähäinen. Reaktio on silti mahdollinen, mutta harvinainen.

On jonkin verran näyttöä siitä, että riski saada vakava TEN/SJS karbamatsepiinihoidon yhteydessä on lisääntynyt muissakin aasialaisväestöissä. Koska HLA-B*1502-alleeli on muissa aasialaisväestöissä yleinen (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiväestöihin kuuluvien potilaiden testausta sen suhteen voi harkita.

HLA-B*1502-alleeli on harvinainen (< 1 %) esim. eurooppalaista ja afrikkalaista alkuperää olevilla, otoksissa latinalaisamerikkalaisista populaatioista sekä japanilaisilla ja korealaisilla.

*HLA-A*3101-alleeli eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevissa väestöissä*

On jonkin verran näyttöä siitä, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy lisääntynyt riski saada karbamatsepiinihoidon haittavaikutuksena ihoreaktio, kuten SJS, TEN, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja yleisoireita (DRESS), tai vähemmän vakava akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) sekä makulopapulaarinen ihottuma (ks. kohta 4.8) eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevilla potilailla.

HLA-A*3101-alleelin yleisyys vaihtelee huomattavasti eri etnisissä populaatioissa ollen 2–5 % eurooppalaisissa väestöissä ja n. 10 % japanilaisväestössä. HLA-A*3101-alleeli saattaa lisätä karbamatsepiiniin aiheuttamia ihoreaktioita (enimmäkseen vähemmän vakavia) 5,0 %:sta väestössä keskimäärin 26,0 %:iin eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas HLA-A*3101-alleelin puuttuminen vähentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

Ei ole riittävä näyttöä suosittaa HLA-A*3101-alleelin seulontatutkimusta ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista.

Jos eurooppalaista tai japanilaista alkuperää olevien potilaiden tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantajia, karbamatsepiinihoitoa voi harkita, jos siitä saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän riskit.

Muut ihoreaktiot

Lieviä ihoreaktioita, jotka ovat yleensä vaarattomia ja ohimeneviä, esim. yksittäinen täpläinen tai näppyläinen ihottuma, voi esiintyä. Ne häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon aikana, joko hoidon jatkuessa tai annoksen pienentämisen jälkeen. Koska vakavien ihoreaktioiden varhaisia merkkejä voi kuitenkin olla vaikea erottaa lievemmistä ohimenevistä ihoreaktioista, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti ja reaktion mahdollisesti pahentuessa hoidon jatkuessa, tulee harkita hoidon välitöntä keskeyttämistä. HLA-B*1502 –alleelin ei ole todettu ennustavan karbamatsepiinihoidosta johtuvien lievempien ihoreaktioiden riskiä, kuten antikonvulsivisen yliherkkyysyndrooman tai ei-vakavan ihottuman (näppyläinen ihottuma) riskiä.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Jos HLA-B*1502 –alleelin esiintymistä testataan, suositellaan käytettäväksi korkearesoluutioista ”HLA-B*1502 genotyping” -testiä. Testi on positiivinen, jos todetaan yksi tai kaksi HLA-B*1502 –alleelia ja negatiivinen, jos yhtään HLA-B*1502 –alleelia ei todeta.

Yliherkkyys

Luokan I (välittömät) yliherkkyysoireet, mukaan lukien ihottuma, punoitus, urtikaria, angioedeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu Tegretol-valmisteella. Mikäli potilaalle kehittyy tämän tyyppisiä reaktioita Tegretol-hoidon aikana, tulee lääkevalmisteen käyttö lopettaa ja vaihtoehtoinen hoito aloittaa. Karbamatsepiini voi laukaista yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien lääkeihottuman, johon liittyy eosinofilia ja yleisoireita (DRESS). Se on viivästynyt, useisiin elimiin kohdistuva yliherkkyysreaktio jonka oireita voivat olla kuume, ihottuma, vaskuliitti, lymfadenopatia, pseudolymfooma, nivelkipu, leukopenia, eosinofilia, maksan ja pernan suureneminen, muutokset maksan toimintaa kuvaavissa veriarvoissa ja oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat (vanishing bile duct-syndrome). Nämä oireet voivat esiintyä erilaisina yhdistelminä. Vaikutukset saattavat kohdistua myös muihin elimiin (esim. keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihas, paksusuoli) (ks. kohta 4.8).

Karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä noin 25-30 %:lla potilaista. Yleensä jos yliherkkyysoireita muistuttavia merkkejä tai oireita esiintyy, karbamatsepiinin anto pitää keskeyttää heti.

Kohtaukset

Karbamatsepiiniä on käytettävä varoen sellaisen sekamuotoisen epilepsian hoidossa, johon liittyy joko tyypillisiä tai epätyypillisiä poissaolo-kohtauksia. Näissä tilanteissa karbamatsepiini voi pahentaa kohtauksia. Kohtausten pahentuessa karbamatsepiinihoito tulee keskeyttää.

Maksan toiminta

Maksan toiminta tulee tarkistaa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin karbamatsepiinihoidon aikana. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt maksasairauksia sekä iäkkäitä. Mikäli maksan toimintahäiriö pahenee tai puhkeaa aktiivinen maksasairaus, karbamatsepiinihoito on lopetettava välittömästi.

Munuaisten toiminta

Täydellistä virtsakoetta ja veren ureatyypipitoisuuden määrittämistä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana suositetaan.

Hyponatremia

Karbamatsepiini-hoidon yhteydessä tiedetään esiintyvän hyponatremiaa. Potilailta, joilla seerumin natriumpitoisuus on matala munuaistoiminnasta johtuen tai joita hoidetaan yhtäaikaaisesti plasman natriumpitoisuutta alentavilla lääkkeillä (esim. diureetit, epätavalliseen antidiureettisen hormonin eritykseen vaikuttavat lääkkeet), pitää mitata seerumin natriumpitoisuus ennen karbamatsepiinihoidon aloitusta. Seerumin natriumpitoisuus mitataan noin kaksi viikkoa hoidon aloituksen jälkeen ja jatkossa kuukauden välein kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Nämä riskitekijät saattavat koskea erityisesti iäkkäitä potilaita. Mikäli potilaalla havaitaan hyponatremia, veden nauttimisen rajoittaminen on tärkeä vastatoimenpide.

Hypotyreoosi

Karbamatsepiini saattaa laskea seerumin kilpirauhashormonien pitoisuutta entsyymi-induktion kautta, jonka seurauksena kilpirauhashormonin korvaushoitoannosta pitää nostaa sitä saavilla potilailla. Siten kilpirauhasen toiminnan seuraamista suositellaan kilpirauhashormonin korvaushoitoannoksen säätämiseksi.

Antikolinergiset vaikutukset

Karbamatsepiinilla on todettu olevan lievä antikolinerginen vaikutus. Potilaita, joilla on kohonnut silmänpaine ja virtsaumpi, tulee tästä syystä valvoa tarkoin hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Psykiatriset vaikutukset

Piilevän psykoosin aktivoitumisen mahdollisuus ja iäkkäillä potilailla sekavuuden tai agitaation mahdollisuus tulee pitää mielessä.

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontroloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Tegretolin käyttäjillä. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Karbamatsepiini voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä merkittävien synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.6). Karbamatsepiiniä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi,

ellei hyödyn katsota muiden soveltuvien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen olevan riskejä suurempi.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava kaikista sikiöön kohdistuvista riskeistä, jos he käyttävät karbamatsepiinia raskauden aikana.

Ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista on harkittava raskaustestin tekemistä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Entsyymi-induktion vuoksi karbamatsepiini voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksen, ja siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava tietoa muista tehokkaista ehkäisymenetelmistä (ks. alla ”Endokrinologiset vaikutukset” sekä kohdat 4.5 ja 4.6).

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin jo raskauden suunnitteluvaiheessa, jotta vaihtoehtoisin hoitoihin siirtymistä voidaan harkita ennen raskauden alkua ja ehkäisyn lopettamista (ks. kohta 4.6).

Karbamatsepiinia käyttäviä naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tai epäilevät olevansa raskaana.

Endokrinologiset vaikutukset

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ja karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttävillä naisilla on raportoitu väliuotoja. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden luotettavuus saattaa kärsiä karbamatsepiinihoidon aikana ja siksi hedelmällisessä iässä olevia naisia neuvotaan harkitsemaan vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä karbamatsepiinin käytön aikana (ks. yllä ”Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi” sekä kohdat 4.5 ja 4.6).

Plasman pitoisuuksien tarkkailu

Vaikkakin annoksen ja plasman karbamatsepiinipitoisuuksien sekä plasman karbamatsepiinipitoisuuksien ja kliinisen tehon tai siedettävyyden välinen korrelaatio on varsin heikko, plasman karbamatsepiinipitoisuuksien tarkkailu saattaa olla hyödyksi seuraavissa yhteyksissä: kun kohtausten esiintymisessä on tapahtunut huomattava lisäys sekä silloin, kun hoitomyöntyvyyden varmistaminen on tarpeen; raskaus; lapsia tai nuoria aikuisia hoidettaessa; epäilty imeytymishäiriö; epäilty toksisuus, kun käytetään useampaa kuin yhtä lääkettä (ks. kohta 4.5).

Annoksen pienentäminen ja hoidon keskeyttäminen

Karbamatsepiinihoidon äkillinen keskeyttäminen saattaa lisätä kohtausten määrää, jonka vuoksi karbamatsepiinihoito pitää lopettaa annosta vähitellen pienentäen kuuden kuukauden pituisena aikana. Mikäli epilepsiapotilaan karbamatsepiinihoito joudutaan keskeyttämään äkillisesti, toiseen epilepsialääkkeeseen siirryttäessä on käytettävä jotakin sopivaa lisälääkitystä.

Ristiyliherkkyyttä voi esiintyä karbamatsepiinin ja aromaattisten epilepsialääkkeiden (esim. fenytoiini, primidoni ja fenobarbitaali) välillä.

Kaatumiset

Tegretol-hoitoon on liittynyt ataksiaa, huimausta, uneliaisuutta, hypotensiota, sekavuustiloja ja sedaatiota (ks. kohta 4.8), jotka voivat johtaa kaatumisiin ja sen seurauksena murtumiin tai muihin vammoihin. Potilaille, jotka saavat pitkäaikaista Tegretol-hoitoa ja joilla on sairauksia, tiloja tai lääkityksiä, jotka voivat pahentaa näitä vaikutuksia, on toistuvasti harkittava täydellistä riskinarviointia kaatumisen suhteen.

Muuta

Pitkäaikainen (yli 6 kk kestävä) hoito maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivilla lääkeaineilla voi aiheuttaa aktiivisen D-vitamiinin puutoksen ja osteomalasian kehittymisen. Vaara on suurin laitoshoidossa ja muutoinkin, jos auringonvaloa ei saada riittävästi.

Apuaineet

Tegretol-oraalisuspensio sisältää seuraavia apuaineita:

- Sorbitoli: Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta. Sorbitoli voi olla lievästi laksatiivinen. Energiasisältö 2,6 kcal/g sorbitolia. Yhdestä 5 ml:n annoksesta Tegretol-oraalisuspensiota saadaan 875 milligrammaa sorbitolia (= 175 mg/ml).
- Propyleeniglykoli: Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.
- Metyyliparahydroksibentsoaatti ja propyyli parahydroksibentsoaatti: Saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tegretol Retard -depottabletit sisältävät makrogoliglyserolihydroksistearaattia, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tegretol-tabletit, Tegretol Retard -depottabletit ja Tegretol-oraalisuspensio sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 3A4 (CYP 3A4) on tärkein aktiivin metaboliitin, karbamatsepiini-10,11-epoksidin, muodostumista katalysoiva entsyymi. Karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua CYP 3A4-inhibiittoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä, jolloin haittavaikutukset voivat lisääntyä. CYP 3A4:n induktoreiden ja Tegretolin samanaikaisen käytön seurauksena karbamatsepiinin metaboloituminen voi nopeutua, jonka seurauksena karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä ja terapeuttinen teho heikentyä. CYP 3A4:n induktorien käytön lopettaminen voi vastaavasti vähentää karbamatsepiinin metabolanopeutta ja johtaa plasman karbamatsepiinipitoisuuden suurenemiseen.

Karbamatsepiini on tehokas CYP 3A4:n ja muiden I ja II vaiheen entsyymijärjestelmien induktori maksassa ja voi sen vuoksi pienentää muiden pääasiassa CYP 3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa indusoimalla niiden metaboliaa.

Ihmisen mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin on todettu olevan karbamatsepiini-10,11-epoksidin johdannaisen, 10,11-transdiolin, muodostumisesta vastaava entsyymi. Ihmisen mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin estäjien yhtäaikainen anto voi johtaa karbamatsepiini-10,11-epoksidin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa.

Vasta-aiheista johtuvat yhteisvaikutukset

Karbamatsepiinin käyttöä ei suositella samanaikaisesti monoamiinioksidaasien (MAO) estäjien kanssa, sillä yhteiskäyttö voi lisätä rytmihäiriöiden riskiä. Lisäksi MAO-estäjät ovat rakenteellisesti sukua trisyklisille masennuslääkkeille, joten yliherkkyysoireet ovat mahdollisia (ks. kohta 4.3). MAO-estäjien käyttö suositellaan lopetettavaksi vähintään 2 viikkoa ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista.

Lääkeaineita, jotka voivat suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta

Koska karbamatsepiinipitoisuuksien suureneminen voi aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. huimaus, uneliaisuus, ataksia, kaksoiskuvien näkeminen), karbamatsepiiniannos tulee sovittaa asianmukaisesti ja/tai plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee valvoa annettaessa sitä samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Kipu- ja tulehduslääkkeet: dekstropropoksifeeni, ibuprofeeni

Androgeenit: danatsoli

Mikrobilääkkeet: makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini, troleandomysiini, josamysiini, klaritromysiini), siprofloksasiini

Depressiolääkkeet: mahdollisesti desipramiini, fluoksetiini, fluvoksamiini, nefatsodoni, tratsodoni, viloksatsiini

Epilepsialääkkeet: stiripentoli, vigabatriini

Sienilääkkeet: atsolit (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli).

Antihistamiinit: terfenadiini

Tuberkuloosilääkkeet: isoniatsidi

Viruslääkkeet: proteaasineestäjät HIV-hoidossa (esim. ritonaviiri)

Hiilihappoanhydraasin estäjät: asetatsoliamidi

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: diltiatseemi, verapamiili

Ruoansulatuskanavan lääkkeet: mahdollisesti simetidiini, omepratsoli

Lihaskalantit: oksibutyriini, dantroleeni

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: tiklopidiini

Muut yhteisvaikutukset: greippimehu, nikotiiniamidi (vain suurilla annoksilla)

Lääkeaineet, jotka voivat suurentaa aktiivisen metaboliitin karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuutta plasmassa:

Koska kohonneet plasman karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuudet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. huimaus, uneliaisuus, ataksia, kaksoiskuvien näkeminen), karbamatsiinin annostusta on muutettava vastaavasti ja/tai plasmapitoisuuksia on seurattava, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

Neuroleptit: loksapiini, ketiapiini

Epilepsialääkkeet: primidoni, progabidi, valproiinihappo, valprokaniami, valpromidi ja brivarasetami.

Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuutta

Karbamatsepiiniannosta voi joutua tarkistamaan samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Epilepsialääkkeet: felbamaatti*, metsuksimidi, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fensuksimidi, fenytoiini (fenytoini) myrkytyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoiinipitoisuus tulisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoiinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsiinin vaikutuksesta. Fenytoiinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuutta.

Fenytoiini myrkytyksen tai terapeuttista tehoa alempien plasman karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden plasmapitoisuutta tarkkaillaan annostituksen aikana, ja annos sovitetaan sen mukaisesti. Ks. myös kohta 4.5 ”Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa”) ja fosfenytoini, primidoni ja, vaikkakin tiedot ovat osittain ristiriitaisia, mahdollisesti myös klonatsepaami

* = Felbamaatin samanaikainen käyttö voi pienentää plasman karbamatsiini-10,11-epoksidipitoisuutta samalla kun karbamatsiini-epoksidin pitoisuus voi suurentaa felbamaatin pitoisuutta pienentyä.

Antineoplastiset lääkkeet: sisplatiini tai doksorubisiini

Tuberkuloosilääkkeet: rifampisiini

Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet: teofylliini, aminofylliini

Ihotautien lääkkeet: isotretinoiini on raportoitu muuttavan plasman karbamatsepiinin ja sen 10,11-epoksidin hyötyosuutta ja/tai puhdistumaa; tästä syystä plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee tarkkailla.

Muut yhteisvaikutukset: kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*)

Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa

Karbamatsepiini voi pienentää joidenkin lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa ja heikentää tai jopa kumota niiden vaikutuksen. Seuraavien lääkeaineiden annosta voi olla tarpeen muuttaa kliinisen vasteen mukaan:

Kipu- ja tulehduslääkkeet: metadoni, buprenorfiini, parasetamoli (pitkäaikaiseen karbamatsepiinin ja parasetamolien yhtäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä maksatoksisuutta), fenatsoni (antipyriini), tramadoli.

Mikrobilääkkeet: doksisykliini, rifabutiini (karbamatsepiini voi pienentää rifabutiinin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa heikentäen siten rifabutiinin antimikrobista tehoa ja johtaa mahdollisesti rifabutiiniresistenssin kehittymiseen).

Antikoagulantit: oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini, fenprokumoni, dikumaroli, asenokumaroli, rivaroksabaani, dabigatraani, apiksabaani, edoksabaani).

Depressiolääkkeet: bupropioni, sitalopraami, mianseriini, nefatsodoni, tratsodoni, sertraliini, trisykliset depressiolääkkeet (esim. imipramiini, amitriptyliini, nortriptyliini, klomipramiini).

Pahoinvointilääkkeet: aprepitantti

Epilepsialääkkeet: klobatsaami, klonatsepiini, etosuksimidi, felbamaatti, lamotrigiini, eslikarbatsepiini, okskarbatsepiini, primidoni, tiagabiini, topiramaatti, valproaattihappo, tsonisamidi. Fenytoiinimyrkytyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsepiinipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoiinipitoisuus pitäisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsepiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoiinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsepiinin vaikutuksesta. Fenytoiinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Fenytoiinimyrkytyksen tai terapeutista tehoa alempien plasman karbamatsepiinipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa tarkkaillaan annostitruuksen aikana, ja annos sovitetaan sen mukaisesti. Ks. myös kohta 4.5 ”Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsepiinipitoisuutta”. Plasman mefenytoinipitoisuuksien noususta on joitakin ilmoituksia.

Sienilääkkeet: itrakonatsoli, vorikonatsoli. Karbamatsepiinin ja atsoli-sienilääkkeiden yhteiskäyttö saattaa heikentää tai kumota atsolien antifungiaalisen vaikutuksen karbamatsepiinin aikaansaaman metabolian induktion vuoksi.

Matolääkkeet: pratsikvanteli, albendatsoli.

Antineoplastiset lääkkeet: imatinibi, syklofosfamidi, lapatinibi, temsirolimuusi.

Psykykenlääkkeet: klotsapiini, haloperidoli ja bromperidoli, olantsapiini, ketiapiini, risperidoni, tsiprasidoni, aripiratsoli, paliperidoni.

Viruslääkkeet: proteaasineestäjät HIV-hoidossa (esim. indinaviiri, ritonaviiri, sakvinaaviiri).

Anksiolyytit: alpratsolaami, midatsolaami.

Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet: teofylliini.

Ehkäisyvalmisteet: hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (vaihtoehtoisia ehkäisy menetelmiä pitää harkita; ks. kohdat 4.4 ”Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi”, ”Endokrinologiset vaikutukset” ja 4.6).

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: kalsiumkanavan salpaajat (dihydropyridiiniryhmä), esim. felodipiini, digoksiini, simvastatiini, atorvastatiini, lovastatiini, serivastatiini, ivabradiini.

Kortikosteroidit: kortikosteroidit (esim. prednisoloni, deksametasoni).

Erektiolääkkeet: tadalafil.

Immunosuppressantit: siklosporiini, everolimuusi, takrolimuusi, sirolimuusi.

Kilpirauhaslääkkeet: levotyrokseeni.

Muut yhteisvaikutukset: estrogeenia ja/tai progesteronia sisältävät valmisteet.

Kombinaatiolääkityksessä erityisesti huomioitavaa

Karbamatsepiinin ja levetirasetamin samanaikaisen käytön on raportoitu lisäävän karbamatsepiinin aiheuttamaa toksisuutta.

Karbamatsepiinin ja paroksetiinin farmakodynaaminen interaktio on mahdollinen (serotoniinioreyhtymän riski).

Karbamatsepiinin ja isoniatsidin samanaikaisen käytön on raportoitu lisäävän isoniatsidin indusoimaa maksatoksisuutta.

Karbamatsepiinin ja litiumin tai metoklopramidin samanaikainen käyttö toisaalta, ja karbamatsepiinin ja neuroleptien (haloperidoli, tioridatsiini) samanaikainen käyttö toisaalta, voi aiheuttaa neurologisten haittavaikutusten lisääntymistä (jälkimmäisellä yhdistelmällä jopa "terapeuttisina pitoisuuksina").

Karbamatsepiinin ja joidenkin diureettien (hydroklooritiatsidi, furosemiidi) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hyponatremiaa.

Karbamatsepiini voi vaikuttaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. pankuroni) vaikutuksen vastaisesti, mistä syystä niiden annosta voidaan joutua lisäämään ja potilaita tulee valvoa tarkoin odotettua nopeammin tapahtuvan neuromuskulaarisesta salpauksesta toipumisen varalta.

Muiden psykoaktiivisten lääkkeiden tavoin karbamatsepiini voi heikentää alkoholin sietokykyä; tästä syystä potilaiden on suotavaa pidättäytyä alkoholin käytöstä karbamatsepiinihoidon aikana.

Karbamatsepiinin ja suoraan vaikuttavien oraalisten antikoagulanttien (rivaroksabaani, dabigatraani, apiksabaani ja edoksabaani) samanaikainen käyttö voi johtaa suoraan vaikuttavan oraalisen antikoagulantin pienentyneeseen plasmapitoisuuteen, josta seuraa tromboosiriski. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tromboosin merkkien ja oireiden huolellista seuranta suositellaan.

Vaikutukset serologiakokeisiin

Karbamatsepiini saattaa häiritä perfenatsiinin pitoisuusmittausta HPLC-menetelmällä mitaten, jolloin perfenatsiinin plasmapitoisuus vaikuttaa todellista korkeammalta.

Karbamatsepiini ja sen 10,11-epoksidimetaboliitti saattavat aiheuttaa virheellisen positiivisen trisyklisten masennuslääkkeiden testituloksen fluoresenssi-polarisaatio-immunomäärityksessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

- Erikoislääkärin on kerrottava kaikille epilepsialääkitystä saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä erityisesti raskautta suunnitteleville ja raskaana oleville naisille mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä, joita kouristuskohtaukset ja epilepsialääkkeet voivat aiheuttaa.
- Epilepsialääkkeen äkillistä lopettamista on vältettävä, sillä se voi johtaa kohtauksiin, joilla saattaa olla vakavia seurauksia sekä naiselle että syntymättömälle lapselle.
- Epilepsiaa on suositeltavaa hoitaa raskauden aikana vain yhdellä lääkkeellä aina kun se on mahdollista, koska useita epilepsialääkkeitä sisältävään hoitoon voi käytetyistä lääkkeistä riippuen liittyä suurempi synnynäisten epämuodostumien riski kuin yhden lääkkeen käyttöön.

Karbamatsepiiniin liittyvät riskit

- Tegretol läpäisee ihmisen istukan. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä synnynäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä. Ihmisillä esiintyy raskaudenaikaisen karbamatsepiinialtistuksen yhteydessä vakavia epämuodostumia 2–3 kertaa useammin kuin muulla väestöllä, jolla esiintyvyys on 2–3 prosenttia. Karbamatsepiinia raskauden aikana käyttäneiden naisten jälkeläisillä on ilmoitettu sellaisista epämuodostumista kuten hermostoputken sulkeutumishäiriö (selkärankahalkio), huuli- ja suulakihalkion kaltaiset kallon ja kasvojen puutokset, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat, hypospadiia, sormien vajaakehitys ja muut eri elinjärjestelmien poikkeavuudet. Raskauden aikana suositellaan seulontaa tällaisten epämuodostumien varalta. Karbamatsepiinia yksinään tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana käyttäneiden epilepsiaa sairastavien naisten lapsilla on raportoitu neurologisia kehityshäiriöitä. Karbamatsepiinille raskauden aikana altistuneiden lasten neurologisten kehityshäiriöiden riskiä koskevat tutkimukset ovat ristiriitaisia, eikä riskiä voida sulkea pois.
- Karbamatsepiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hyödyn katsota sopivien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen olevan haittoja suurempi. Naiselle on kerrottava kattavasti karbamatsepiinin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä, ja hänen on myös ymmärrettävä ne.
- On näyttöä siitä, että karbamatsepiiniin liittyvä epämuodostumien riski mahdollisesti riippuu annoksesta. Jos hyötyjen ja haittojen huolellisen arvioinnin perusteella mikään hoitovaihtoehto ei sovi ja karbamatsepiinihoitoa jatketaan, on käytettävä vain yhtä lääketta ja pienintä tehoavaa karbamatsepiiniannosta ja seurattava plasmapitoisuuksia. Plasmapitoisuus voidaan säilyttää hoitoalueen 4–12 µg/ml alapäässä, mikäli kohtaukset pysyvät hallinnassa. Raskaana olevien naisten hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.
- Joidenkin epilepsialääkkeiden, kuten karbamatsepiinin, on raportoitu alentavan seerumin folaattitasoa. Tämä puute voi lisätä synnynäisten epämuodostumien ilmaantuvuutta lääkehoitoa saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä. Foolihappolisää suositellaan ennen raskautta ja sen aikana. Jälkeläisten verenvuotohäiriöiden ehkäisemiseksi on myös suositeltu, että K1-vitamiinia annetaan sekä äidille raskauden viimeisten viikkojen aikana että vastasyntyneelle.
- Jos nainen suunnittelee raskaaksi tulemista, on ehdottomasti pyrittävä siirtymään vaihtoehtoiseen hoitoon ennen raskauden alkua ja ehkäisyn lopettamista. Jos nainen tulee raskaaksi karbamatsepiinin käytön aikana, hänet on ohjattava erikoislääkärille, jotta karbamatsepiinihoito voidaan arvioida uudelleen ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.
- Äidin raskaudenaikaisen karbamatsepiinin ja muun antikonvulsivisen lääkkeen samanaikaisen käytön yhteydessä on vastasyntyneellä muutamissa tapauksissa raportoitu kohtauksia ja/tai hengitysdepressiota. On myös raportoitu muutamia tapauksia, joissa vastasyntyneellä on esiintynyt oksentelua, ripulia ja/tai vähentynyttä ruokahalua liittyen äidin raskaudenaikaiseen karbamatsepiinivalmisteen käyttöön. Nämä reaktiot voivat olla vastasyntyneen vieroitusoireita.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Karbamatsepiinia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hyödyn katsota olevan mahdollisia haittoja suurempi muiden soveltuvien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen. Naiselle on kerrottava ja hänen on ymmärrettävä, että karbamatsepiinin käyttö raskauden aikana voi vahingoittaa sikiötä

ja että mahdollista raskautta on tärkeää suunnitella. Ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista on syytä harkita raskaustestin tekemistä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Entsyymi-induktion vuoksi karbamatsepiini voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ja siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ohjeita muiden tehokkaiden ehkäisy menetelmien käytöstä. On käytettävä vähintään yhtä tehokasta ehkäisy menetelmää (kuten kierukka) tai kahta täydentävää ehkäisy muotoa estemenetelmä mukaan luettuna. Ehkäisy menetelmä valitaan yhdessä potilaan kanssa arvioiden kunkin potilaan yksittäinen tilanne.

Imetys

Karbamatsepiini siirtyy äidinmaitoon (pitoisuus n. 25-60 % pitoisuudesta plasmassa). Rintaruokinnan edut pitää punnita suhteessa lapseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuteen, joka kuitenkin on vähäinen. Karbamatsepiinihoitoa saavat äidit voivat imettää lapsiaan edellyttäen, että lasta tarkkaillaan mahdollisten haittavaikutusten varalta (esim. liiallinen uneliaisuus, allerginen ihoreaktio). Karbamatsepiinille ennen syntymää tai rintaruokinnassa altistuneilla vastasyntyneillä on raportoitu jonkun verran kolestaattista hepatiittia. Sen vuoksi rintaruokinnassa olevia vastasyntyneitä, joiden äitejä hoidetaan karbamatsepiinilla, pitää tarkkailla huolellisesti maksan ja sappeen kohdistuvien haittavaikutusten varalta.

Hedelmällisyys

Joitakin hyvin harvoja ilmoituksia on ollut vähentyneestä miesten fertiilitetistä ja/tai epänormaalista spermatogeneesistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan reaktiokyky voi heiketä sairauden aiheuttamien kohtausten tai Tegretolin käyttöön liittyvien haittavaikutuksien, mukaanlukien huimauksen tunteen, uneliaisuuden, ataksian, kahtena näkemisen, heikentyneen silmän akkomodaation ja sumentuneen näkökyvyn vuoksi erityisesti hoidon alussa tai annosmuutosten yhteydessä. Tästä syystä karbamatsepiinihoitoa saavien potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta ajoneuvolla ajaessaan ja vaarallisia koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Erityisesti karbamatsepiinihoidon alussa, tai jos alkuannos on liian suuri, tai hoidettaessa iäkkäitä, tietyn tyyppiset haittavaikutukset ovat hyvin tavallisia tai tavallisia, esimerkiksi keskushermostoperäiset oireet (huimauksen tunne, päänsärky, ataksia, uneliaisuus, väsymys, kaksoiskuvat), gastrointestinaaliset häiriöt (pahoinvointi, oksentaminen) ja allergiset ihoreaktiot.

Annoksen koosta johtuvat haittavaikutukset yleensä häviävät muutaman päivän kuluessa joko itsestään tai annosta tilapäisesti pienennettäessä. Keskushermostoperäisten haittavaikutusten ilmaantuminen voi olla merkki suhteellisesta yliannoksesta tai merkittävästä pitoisuusvaihtelusta plasmassa. Näissä tapauksissa suositetaan plasman karbamatsepiinipitoisuuksien mittaamista.

Haittavaikutukset on lueteltu Taulukossa 1 elinjärjestelmittäin MedDRA-luokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan siten, että useimmin esiintyvät haittavaikutukset ovat listassa ensimmäisinä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	leukopenia
Yleinen:	trombosytopenia, eosinofilia
Harvinainen:	leukosytoosi, lymfadenopatia

Hyvin harvinainen:	agranulosytoosi, aplastinen anemia, pansytopenia, punasoluihin kohdistuva aplasia, anemia, megaloplastinen anemia, retikulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	viivästyneet, useisiin elimiin kohdistuvat yliherkkyysoireet, joiden oireina voi erilaisina yhdistelminä esiintyä kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, artralgiaa, leukopeniaa, eosinofiliaa, maksan tai pernan suurentumista, epänormaaleja maksa-arvoja sekä oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat. Oireita voi esiintyä myös muissa elimissä (esim. keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihaksessa, paksusuolella)
Hyvin harvinainen:	anafylaktiset reaktiot, angioedeema, hypogammaglobulinemia
Umpieritys	
Yleinen:	turvotus, nesteretentio, painon nousu, hyponatremia, antidiureettisen hormonin (ADH) kaltaisesta vaikutuksesta johtuvaa veren osmolaalisuuden vähenemistä, joka voi harvoissa tapauksissa johtaa vaikeaan nesteretentioon ("vesimyrkytys") ja siihen liittyen voi esiintyä letargiaa, oksentamista, päänsärkyä, sekavuustilaa, neurologisia häiriöitä
Hyvin harvinainen:	rintarauhasten liikakasvu miehillä, maidonvuoto naisilla,
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen:	foolihapon puute, heikentynyt ruokahalu
Hyvin harvinainen:	akuutti porfyria (akuutti intermittiivinen porfyria ja porphyria variegata) ei-akuutti porfyria (porphyria cutanea tarda)
Tuntematon:	hyperammonemia
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen:	hallusinaatiot (näkö- tai kuuloharjoja), masentuneisuus, aggressio, kiihtyneisyys levottomuus, sekavuustila
Hyvin harvinainen:	psykoosin aktivoituminen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	ataksia, huimauksen tunne, uneliaisuus
Yleinen:	kaksoiskuvat, päänsärky
Melko harvinainen:	epänormaali tahattomat liikkeet (esim. vapina, "flapping tremor", dystonia, elohiiri), nystagmus
Harvinainen:	dyskinesia, silmien liikkeisiin liittyvät häiriöt, puhehäiriöt (esim. ääntöhäiriöt, puheen puuroutuminen), koreoatetoosi, perifeerinen neuropatia, parestesia, pareesi.
Hyvin harvinainen:	maligni neuroleptioireyhtymä, aseptinen aivokalvontulehdus johon liittyy myoklonus ja perifeeristä eosinofiliaa, makuhäiriöt
Silmät	
Yleinen:	akkomodaatiohäiriöt (esim. näön hämärtyminen)

Hyvin harvinainen:	mykiöiden samentuminen, konjunktiviitti
Kuulo- ja tasapainoelin	
Hyvin harvinainen:	kuulohäiriöt (esim. tinnitus), herkkä- ja huonokuuloisuus, muutokset äänen korkeuden havaitsemisessa
Sydän	
Harvinainen:	sydämen johtumishäiriöt
Hyvin harvinainen:	arytmia, eteis-kammiokatkos, johon voi liittyä synkopee, bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koronaaritaudin paheneminen
Verisuonisto	
Harvinainen:	hyper- tai hypotensio
Hyvin harvinainen:	verenkiertokollapsi, veritulpat (esim. keuhkoveritulppa), laskimotulehdukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen:	keuhkojen yliherkkyysoireet, joille tyypillisiä oireita ovat kuume, hengenahdistus, pneumoniitti tai pneumonia
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	kuiva suu
Melko harvinainen:	ripuli, ummetus
Harvinainen:	ylävatsakipu
Hyvin harvinainen:	haimatulehdus, kieli- ja suutulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	keltaisuus, kolestaattinen, parenkymaalinen (hepatosellulaarinen) tai sekamuotoinen hepatiitti, oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat
Hyvin harvinainen:	maksan vajaatoiminta, granulomatoottinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	urtikaria, joka voi olla vaikea, allerginen dermatiitti
Melko harvinainen:	hilseilevä ihotulehdus
Harvinainen:	SLE, kutina
Hyvin harvinainen:	vakavat ihoreaktiot: Stevens-Johnsonin oireyhtymä* ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4); valoherkkyysoireet, erythema multiforme, erythema nodosum, pigmenttihäiriöt, purpura, akne, hyperhidroosi, hiustenlähtö, liikakarvoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen:	lihasheikkous
Hyvin harvinainen:	luun metaboliahäiriöt (plasman kalsiumpitoisuuden ja veren 25-hydroksikolekalsiferolipitoisuuden lasku), johtuen osteomalasiaan/osteoporoosiin; artralgia, lihaskipu tai lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin harvinainen:	tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen (esim. albuminuria, hematuria, oliguria, veren ureapitoisuuden kohoaminen/atsotemia), virtsan retentio, virtsaamistiheyden muutokset

Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin harvinainen:	seksuaalisuuden häiriöt/erektiohäiriöt, epänormaali spermatogeneesi (vähentynyt siittiöiden määrä ja/tai motiliteetti)
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	väsytys
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	gamma-GT -arvojen kohoaminen (maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta johtuen), mikä ei tavallisesti ole kliinisesti merkitsevää
Yleinen:	alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen veressä
Melko harvinainen:	transaminaasien kohoaminen
Hyvin harvinainen:	silmänpaineen nousu, veren kolesteroli-, HDL- ja triglyseridien pitoisuuden suureneminen. Kilpirauhasen toimintahäiriöt: L-tyroksiinipitoisuuden (vapaa tyroksiini, tyroksiini, trijodotyroniini) pieneneminen ja veren tyrotropiinipitoisuuden suureneminen (tavallisesti ilman kliinisiä oireita), veren prolaktiinipitoisuuden suureneminen

* Joissakin Aasian maissa raportoitu myös harvinaiseksi: ks. myös kohta 4.4.

On enenevästi näyttöä geneettisten markkereiden yhteydestä ihohaittavaikutusten ilmenemiseen, kuten SJS, TEN, DRESS, AGEP sekä makulopapulaarinen ihottuma. Japanilaisilla ja eurooppalaisilla potilailla näiden ihoreaktioiden on raportoitu liittyvän karbamatsepiiniin käyttöön ja HLA-A*3101-alleelin kantajuuteen. Toisen geneettisen markkerin, HLA-B*1502-alleelin on osoitettu vahvasti liittyvän SJS- ja TEN-oireyhtymiin han-kiinalaista, thaimaalaista tai muuta aasialaista alkuperää olevilla potilailla.

Spontaaneissa raporteissa kuvatut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon)

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin eli karbamatsepiinia koskeviin spontaaneihin haittavaikutusraportteihin ja kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on vapaaehtoista eikä käyttäjäpopulaation kokoa tunneta, joten kyseisten haittojen esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja siksi ne luokitellaan luokkaan ”tuntematon”.

Infektiot

Ihmisen herpesvirus 6:n uudelleen aktivoituminen

Veri ja imukudos

Luuytimen vajaatoiminta

Vammat ja myrkytykset

Kaatuminen (liittyen Tegretol-hoidon aiheuttamaan ataksiaan, huimaukseen, uneliaisuuteen, hypotensioon, sekavuustilaan, sedaatioon) (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Muistihäiriöt

Ruoansulatuselimistö

Paksusuolitulehdus

Immuunijärjestelmä

Lääkehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms eli DRESS).

Iho ja ihonalainen kudος

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis eli AGEP), likenoidinen keratoosi, kynsitusuho.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Pitkään karbamatsepiiniä käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla karbamatsepiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Tutkimukset

Luuntiheyden väheneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Karbamatsepiinin yliannostelua kuvaavat oireet ovat yleensä keskushermostoperäisiä, kardiovaskulaarisia tai respiratorisia sekä haittavaikutuksia, jotka on kuvattu kohdassa 4.8.

Keskushermostoperäiset

Keskushermoston depressio; epätietoisuus ajasta ja paikasta (desorientaatio), alentunut tajunnan taso, uneliaisuus, kiihottuneisuus, hallusinaatiot, kooma; näön hämäryys, puheen puuroisuus, dysartria, nystagmus, ataksia, dyskinesia, aluksi heijasteiden kiihtyneisyys, myöhemmin niiden heikkous; kouristukset, psykomotoriset häiriöt, myoklonus, hypotermia, mydriaasi.

Respiratoriset

Hengitysdepressio, keuhkoödeema.

Kardiovaskulaariset

Takykardia, verenpaineen lasku, ajoittain kohoaminen, johtumishäiriö, johon liittyy QRS-kompleksin laajeneminen; synkopee yhdistyneenä sydänpysähdykseen.

Gastrointestinaaliset

Oksentaminen, suolen liikkeiden ja tyhjenemisen hidastuminen.

Luustolihasiin kohdistuvat

Karbamatsepiinimyrkytysten yhteydessä on raportoitu joitain rabdomyolyytitapauksia.

Munuaisten toiminta

Virtsan retentio, oliguria tai anuria, nesteretentio, karbamatsepiinin ADH:n kaltaisesta vaikutuksesta johtuva "vesimyrkytys".

Laboratorioarvojen muutokset

Hyponatremia, mahdollisesti metabolinen asidoosi, mahdollisesti hyperglykemia ja lihasperäisen kreatiinifosfokinaasin lisääntyminen.

Yliannostuksen hoito

Spesifistä antidoottia ei ole.

Hoito tulee aloittaa potilaan kliinisen tilan mukaan; potilas toimitetaan sairaalaan.

Karbamatsepiinimyrkytyksen varmistamiseksi ja yliannoksen koon määrittämiseksi mitataan plasman karbamatsepiinipitoisuus.

Mahahuuhtelua voidaan harkita, mikäli lääkkeen ottamisesta on kulunut lyhyt aika. Annetaan lääkehiiltä. Potilas otetaan tehohoitoon, jossa sydämen toimintaa valvotaan ja elektrolyyttipätasapaino korjataan.

Erityisohjeet

Hemoperfuusiota hiilellä suositetaan. Hemodialyysi on tehokkain karbamatsepiinimyrkytyksen hoitotapa.

Viivästyneestä imeytymisestä johtuen oireiden uusiutuminen ja paheneminen toisena tai kolmantena päivänä yliannoksen jälkeen on odotettavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiepileptinen, neuro- ja psykotrooppinen aine, ATC-koodi: N03AF01. Dibentsatsepiinin johdos.

Karbamatsepiini vaikuttaa sekä partiaalisiin (yksinkertainen tai komplisoitunut oireisto) ja sekundaarisesti yleistyneisiin partiaalisiiin kohtauksiin että yleistyneisiin toonis-kloonisiin kohtauksiin, kuten myös sekamuotoisiin kohtauksiin.

Monoterapiana epilepsian hoitoon käytetyn karbamatsepiinin on kliinisissä tutkimuksissa, erityisesti lapsilla ja nuorilla aikuisilla, todettu vähentävän ahdistuneisuutta ja depressiota sekä ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Kognitiivisen ja psykomotorisen suorituskyvyn on todettu joko huonontuneen tai pysyneen muuttumattomana, mitkä vaikutukset ovat myös olleet annosriippuvia. Toisaalta on joitakin tutkimuksia, joissa on todettu valppauteen ja kognitiivisiin funktioihin/muistiin kohdistuvia edullisia vaikutuksia.

Karbamatsepiinin kliininen neurotrooppinen vaikutus ilmenee useissa neurologisissa häiriöissä. Karbamatsepiini esim. estää idiopaattiseen ja sekundaariseen trigeminusneuralgiaan liittyviä kipukohtauksia; lisäksi sitä käytetään hermoperäisen kivun hoitoon erilaisissa tiloissa, kuten selkäydinkadossa (tabes dorsalis), posttraumaattisissa parestesioissa ja herpesksen jälkeisessä neuralgiassa; alkoholin vieroitusoireiden hoidossa karbamatsepiini kohottaa alentunutta kouristuskynnystä ja lievittää vieroitusoireita (esim. yliärtyneisyyttä, vapinaa, horjuvaa kävelyä); vesitystaudissa (diabetes insipidus centralis) karbamatsepiini vähentää virtsamääriä ja lievittää janon tunnetta.

Karbamatsepiinin psykotrooppinen vaikutus tulee esiin affektiivisissa häiriöissä, kuten akuutin manian hoidossa ja ylläpitohoitona (maanis-depressiivisissä) bipolaarisissa affektiivisissa häiriöissä joko monoterapiana tai yhdistelmähoitossa neuroleptien, depressiolääkkeiden tai litiumin kanssa, kiihtyneiden skitsoaffektiivisten häiriöiden ja kiihtyneen manian hoidossa yhdistettynä neurolepteihin sekä "rapid cycling episodeissa".

Karbamatsepiinin vaikutusmekanismi on vain osittain selvitetty. Karbamatsepiini stabiloi yliärtyneitä hermosolujen kalvoja, estää toistuvia solujen sähköisiä purkauksia ja vähentää synaptista ärtyvyyden leviämistä. Karbamatsepiini näyttää vaikuttavan pääasiallisesti salpaamalla depolarisoituneiden neuronien käyttö- ja jänniteherkkiä natriumkanavia, jolloin toistuvat aktiopotentiaalit estyvät.

Toisaalta glutamaatin vapautumisen esto ja hermosolukalvojen stabilisaatio voisivat olla vastuussa antiepileptisistä vaikutuksista, kun taas dopamiinin ja noradrenaliinin aineenvaihdunnan esto selittäisi karbamatsepiinin antimaaniset vaikutukset.

Tegretolilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia lähiaikoina.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suhteellisen hidasta (paitsi oraalisuspensiolla) ja lähes täydellistä.

Pitoisuudet plasmassa: Maksimipitoisuus kerta-annoksella saadaan 2 tunnin kuluessa annostelusta oraalisuspensiolla, 12 tunnin kuluessa tableteilla ja peräpuikoilla sekä Retard-depottableteilla 24 tunnin kuluessa. Tabletteina annettuna 400 mg:n kerta-annoksella saadaan 4,5 mikrog/ml maksimipitoisuus. Retard-depottabletteja käytettäessä pitoisuusvaihtelut vähenevät merkittävästi ja vakaatilan maksimipitoisuus pienenee merkittävästi, vähimmäispitoisuus sen sijaan ei pienene merkittävästi. Terapeuttinen leveys vakaatilassa: n. 4-12 mikrog/ml, joka vastaa 17-50 mikromol/l karbamatsepiinia. Karbamatsepiini-10,11-epoksidipitoisuus (farmakologisesti aktiivinen metaboliitti): n. 30 % karbamatsepiinipitoisuudesta.

Hyötyosuus

Lähes 100 %. Tegretol Retardin hyötyosuus on n. 15 % pienempi kuin muiden oraalisten Tegretol-muotojen. Ruuan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta hyötyosuuteen.

Peräpuikoista imeytyy karbamatsepiinia n. 25 % vähemmän kuin tableteista. Fluktuatioindeksissä ei ole havaittavissa muutosta, mutta sen sijaan maksimi- ja minimipitoisuudet vakaassa tilassa ovat lievästi pienemmät kuin tabletteja käytettäessä. Aina 300 mg:n annokseen asti noin 75 % imeytyneestä karbamatsepiinin kokonaismäärästä siirtyy yleiseen verenkiertoon 6 tunnin kuluessa annostelusta. Tästä johtuen enimmäisannokseksi suositetaan 250 mg neljä kertaa vuorokaudessa.

Sitoutuminen seerumin proteiiniin

Karbamatsepiini sitoutuu seerumin proteiiniin 70-80-prosenttisesti.

Jakautuminen

Aivoselkäydinneste ja sylki: 20-30 % pitoisuudesta plasmassa; äidinmaito: 25-60 % pitoisuudesta plasmassa; karbamatsepiini läpäisee istukan; jakautumistilavuus: 0,8-1,9 l/kg.

Biotransformaatio

Karbamatsepiini metaboloituu maksassa, jossa epoksidi-metaboliareitti on tärkein, tuottaen päämetaboliitteina 10,11-transdiolijohdannaisia ja sen glukuronidia. Sytokromi P450 3A:n on todettu olevan päävastuussa siitä, että farmakologisesti aktiivista karbamatsepiini-10,11-epoksidia muodostuu karbamatsepiinista. Ihmisen mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin on todettu olevan karbamatsepiini-10,11-epoksidin 10,11-transdiolijohdannaisen muodostumisesta vastaava entsyymi.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika plasmasta kerta-annoksella on keskimäärin 36 tuntia; toistuvalla annoksella (maksan mikrosomaalisen entsyymijärjestelmän autoinduktio) keskimäärin 16-24 tuntia; muita maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivia lääkkeitä (esim. fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisesti käytettäessä keskimäärin 9-10 tuntia.

Erittyminen

400 mg:n kerta-annoksesta 72 % erittyy virtsaan (2 % muuttumattomana, 1 % epoksidina, noin 30 % karbamatsepiini-10,11-transdiolina ja noin 40 % muina inaktiivisina metaboliitteina) ja 28 % ulosteeseen.

Eri potilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Karbamatsepiinin kinetiikka ei muutu iäkkäillä verrattuna nuoriin aikuisiin.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Karbamatsepiinin kinetiikasta potilailla, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karbamatsepiinin epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia ei ole voitu kuitenkaan sulkea pois riittämättömien eläinkokeiden perusteella.

Karsinogeenisuus

Kaksi vuotta karbamatsepiinilla hoidetuilla naarasrotilla maksasolukasvainten ja urosrotilla benignien kiveskasvainten (leydiginsolukasvainten) esiintymisen havaittiin lisääntyneen. Ei ole kuitenkaan näyttöä, että näillä havainnoilla olisi merkitystä karbamatsepiini-hoidon yhteydessä ihmisillä.

Genotoksisuus

Useissa bakteereilla ja nisäkkäillä suoritetuissa standarditutkimuksissa karbamatsepiinilla ei ole todettu mutageenisia ominaisuuksia.

Terveiden ihmisten veren lymfosyyttien *in vitro*-analyysissä karbamatsepiinin osoitettiin aiheuttavan annoksesta riippuvaisen lisäyksen mikrotumakkeiden frekvenssiin, joka oli yhteydessä annoksesta riippuvaiseen solujen proliferaation vähentymiseen. Tulokset osoittavat, että karbamatsepiinilla voi olla genotoksisia vaikutuksia ihmisen soluihin *in vitro*.

Lisääntymistoksisuus

Useista hiirillä, rotilla ja kaniineilla suoritetuista eläinkokeista saadun kumulatiivisen tiedon perusteella karbamatsepiinilla ei ole tai on vain vähän teratogeenista vaikutusta ihmisillä käytettävillä annoksilla. Karbamatsepiinin epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia ei ole voitu kuitenkaan sulkea pois riittämättömien eläinkokeiden perusteella. Eräässä rotilla suoritetussa lisääntymistutkimuksessa 192 mg/kg/vrk karbamatsepiinia saaneiden rottien imetettävien jälkeläisten painonnousun havaittiin vähentyneen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletit

Matalasubstituutioasteinen karmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.

Depottabletit

Ydin: Vesipitoinen etyyliselluloosan polymeeridispersio, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, polyakrylaattidispersio 30 %, .
Päällyste: Makrogoliglyserolihydroksistearaatti, hypromelloosi, keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172), talkki, titaanidioksidi (E 171).

Oraalisuspensio

Makrogolistearaatti, metyyli parahydroksibentsoaatti, hydroksietyyliselluloosa, propyleeniglykoli, propyyli parahydroksibentsoaatti, sakkariinatrium, mikrokiteinen selluloosa, karmelloosinatrium, sorbiinihappo, sorbitoli 70 % (kiteytymätön) 250 mg/ml, luonnollisen kaltainen poltetun sokerin makuinen aromi, puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Tabletit ja depottabletit: 2 vuotta

Oraalisuspensio: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Tabletit: Säilytä alle 25 °C. Herkkä kosteudelle.

Depottabletit: Säilytä alle 30 °C. Herkkä kosteudelle.

Oraalisuspensio: Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 mg tabletit: 100 tablettia (PVC/PVDC/PE / Alu -kalvo, läpipainopakkaus)

200 mg tabletit: 50, 100 ja 200 tablettia (PVC/PVDC/PE / Alu -kalvo, läpipainopakkaukset)

200 mg depottabletit: 50, 100 ja 200 tablettia (PVC/PVDC/PE / Alu -kalvo, läpipainopakkaukset)

400 mg depottabletit: 100 ja 200 tablettia (PVC/PVDC/PE / Alu -kalvo, läpipainopakkaus)

20 mg/ml oraalisuspensio: 300 ml (ruskea lasipullo). Lapsiturvallinen suljin (HDPE/polypropyleeni).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Depottabletit voidaan jakaa niitä kuitenkaan pureskelematta tai murskaamatta.

Oraalisuspensio on ravistettava ennen lääkkeen annostelua.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Tegretol 100 mg: 10458

Tegretol 200 mg: 10549

Tegretol Retard 200 mg: 9684

Tegretol Retard 400 mg: 9685

Tegretol 20 mg/ml oraalisuspensio: 7758

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.4.1991 (Tegretol 100 mg) / 16.10.1991 (Tegretol 200 mg) / 15.6.1988 (Tegretol Retard) / 11.4.1979 (Tegretol 20 mg/ml oraalisuspensio)

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tegretol 100 mg tabletter
Tegretol 200 mg tabletter
Tegretol Retard 200 mg depottabletter
Tegretol Retard 400 mg depottabletter
Tegretol 20 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tabletter

Karbamazepin 100 mg och 200 mg.

Depottabletter

Karbamazepin 200 mg och 400 mg.

Oral suspension

Karbamazepin 20 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Depottabletter: en 200 mg depottablett innehåller 0,22 mg makrogolglycerolhydroxistearat och en 400 mg depottablett innehåller 0,44 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Oral suspension: sorbitol 175 mg/ml, propylenglykol 25 mg/ml, metylparahydroxibensoat 1,2 mg/ml, propylparahydroxibensoat 0,3 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tegretol 100 mg: vit, rund, Ø 7 mm, tjocklek 2,9 mm, med skåra, märkt GEIGY och B/W.

Tegretol 200 mg: vit, rund, Ø 9 mm, tjocklek 3,7 mm, med skåra, märkt C/G och G/K.

Depottablett

Tegretol Retard 200 mg: beigeorange, avlång, längd 12,2 mm, bredd 5,6 mm, tjocklek 5 mm, med skåra, märkt C/G och H/C.

Tegretol Retard 400 mg: brunorange, avlång, längd 16,7 mm, bredd 6,6 mm, tjocklek 6 mm, med skåra, märkt CG/CG och ENE/ENE.

Oral suspension

Vit sirapsliknande suspension med smak och lukt av bränt socker.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

- Generaliserade tonisk-kloniska anfall

- Partiella anfall eller partiella enkla eller komplexa anfall som kan åtföljas av medvetslöshet

Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal) eller myokloniska anfall (se avsnitt 4.4)

- Behandling av maniska episoder i samband med manodepressiv (bipolär) sjukdom
- Alkoholabstinens
- Trigeminusneuralgi
- Smärtsam diabetisk neuropati

Obs! Tegretol får användas vid behandling av maniska episoder i samband med bipolär sjukdom endast enligt ordination av specialister i psykiatri och för fortsatt behandling de har börjat, på psykiatriska sjukhus och vid mentalvårdsbyråer och i öppenvården som övervakas av dem.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tegretol tabletter kan tas under eller efter en måltid eller mellan måltider tillsammans med vätska. Tegretol Retard depottabletter ska sväljas hela med vätska eller de kan delas men de får inte krossas eller tuggas. Depottabletterna kan ges 2 gånger per dag på grund av deras egenskaper (långsam, jämn frisättning av läkemedlet). Klinisk erfarenhet har visat att vid övergången till Retard-depottabletter kan dosökning bli nödvändig.

Tegretol oral suspension kan tas under eller efter måltid eller mellan måltider. Suspensionen skakas kraftigt före användning. Oral suspension kan användas om patienten har svårt att svälja tabletter eller det är svårt att bestämma en lämplig dos. Den aktiva substansen absorberas snabbare från Tegretol oral suspension än från tabletter och ger en högre maximal koncentration än motsvarande dos av tabletter. För att förebygga biverkningar bör Tegretol insättas med låg dos och dosen ska ökas gradvis. Vid övergång från tabletter till oral suspension ges samma mängd aktiv substans i milligram fördelat i flera mindre deldoser (t.ex. tabletter två gånger dagligen, oral suspension tre gånger dagligen).

På grund av interaktioner och olika farmakokinetiska egenskaper av antiepileptika bör försiktighet iaktas vid val av karbamazepindosen hos äldre patienter.

Epilepsi

Om möjligt, bör karbamazepin användas som monoterapi.

Behandlingen bör insättas med en låg dos som långsamt ökas tills optimal effekt nås.

Karbamazepindosen ska anpassas efter behovet hos varje enskild patient för att uppnå adekvat anfallskontroll. Bestämningen av plasmakoncentrationer av karbamazepin kan göra det lättare att hitta en optimal dos. Vid behandling av epilepsi krävs oftast en karbamazepindos som ger en karbamazepinplasmakoncentration av 4–12 µg/ml (17–50 µmol/l) (se avsnitt 4.4).

Vid tillägg av karbamazepin till patientens övriga behandling med antiepileptika ska insättningen av karbamazepin ske gradvis samtidigt som den pågående behandlingen bibehålls och dosen anpassas om nödvändigt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Vuxna

Initialt ges 100–200 mg 1–2 gånger dagligen. Därefter ska dosen höjas långsamt – vanligen till 400 mg 2–3 gånger dagligen tills optimalt svar nås. Hos vissa patienter kan 1600 mg eller 2000 mg dagligen vara nödvändigt.

Pediatrik 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 över 4 års ålder är 100 mg dagligen, vilket kan ökas med 100 mg en gång per vecka.

Underhållsdos: 10-20mg/kg per dag fördelat på deldoser.

Under 1 år: 100–200 mg/dag (5–10 ml oral suspension)

1–5 år: 200–400 mg/dag (= 10–20 ml oral suspension)
6–10 år: 400–600 mg/dag (= 20–30 ml oral suspension)
11–15 år: 600–1000 mg/dag (= 30–50 ml oral suspension (om dosen 1000 mg, tilläggsdos 5 ml))
Dosering är mest flexibelt med 100 mg tabletter eller oral suspension (5 ml = 100 mg).
> 15 år: 800–1200 mg/dag (samma dos som hos vuxna)

Maximal rekommenderad dos:

Upp till 6 år: 35 mg/kg/dag

6–15 år: 1000 mg/dag

> 15 år: 1200 mg/dag

Trigeminusneuralgi

Initial dos 200–400 mg/dygn, som ökas gradvis tills analgetisk effekt erhållits. En dosering av 600–800 mg dagligen fördelat på 3–4 deldoser är vanligen tillräcklig. Därefter minskas dosen gradvis till lägsta möjliga underhållsdos. En initial dos om 100 mg 2 gånger dagligen rekommenderas hos äldre (≥ 65 år). Maximal rekommenderad dos är 1200 mg/dag. När smärtlindring erhållits bör försök göras att gradvis sätta ut behandlingen tills en ny smärtattack inträffar.

Alkoholabstinens

Den genomsnittliga dosen är 600 mg per dag (fördelat på 3 deldoser). Vid svåra fall kan dosen ökas under de några första behandlingsdagarna, t. ex. 1200 mg dagligen fördelat på 3 deldoser. Vid behandling av svåra abstinenssymtom bör karbamazepin initialt kombineras med ett sedativum/hypnotikum (t.ex. klometiazol, klordiazepoxid). Efter det akuta skedet kan karbamazepin användas som monoterapi.

Diabetisk neuropati

Vanligen 200 mg 2–4 gånger per dag.

Behandling av maniska episoder i samband med bipolär sjukdom

400–1600 mg per dag (vanligen 400–600 mg per dag) fördelat på 2–3 deldoser. Vid behandling av akut manisk episod ska dosen ökas relativt snabbt.

Patienter av hankinesiskt och thailändskt ursprung

Innan beslut om att starta behandling, bör patienter av hankinesiskt eller thailändskt ursprung om möjligt screenas för HLA-B*1502 då denna allel starkt förutsäger risken för svårt karbamazepin-relaterat Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot karbamazepin eller mot strukturellt närbesläktade läkemedel (exempelvis tricykliska antidepressiva) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Patienter med AV-block

- Patienter med tidigare sjukdomstillstånd med benmärgssuppression

- Patienter med tidigare sjukdomstillstånd med hepatisk porfyri (t. ex. akut intermittent porfyri, porfyria variegata, porfyria cutanea tarda).

- Samtidigt behandling med MAO-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Tegretol ska endast användas under övervakning av en läkare. För patienter med tidigare hjärt-, lever- eller njurskador, hematologiska biverkningar orsakade av andra läkemedel eller som tidigare behövt avbryta behandling med karbamazepin ska karbamazepin endast ordineras efter kritisk nytta-riskbedömning och noggrann medicinsk undersökning.

Hematologiska effekter

Agranulocytos och aplastisk anemi har rapporterats vid behandling med karbamazepin. På grund av den mycket låga frekvensen av dessa tillstånd är en ändamålsenlig bedömning av riskerna med karbamazepin dock svår. I obehandlad population har risken för agranulocytos och aplastisk anemi bedömts vara ca 4,7 personer/1 000 000/år för agranulocytos och 2 personer/1 000 000/år för aplastisk anemi.

Övergående eller bestående minskning av antalet blodplättar eller vita blodkroppar förekommer ibland eller ofta i samband med användning av karbamazepin. I de flesta fall är dessa symtom dock övergående och det är osannolikt att de skulle tyda på utveckling av aplastisk anemi eller agranulocytos. Trots detta ska fullständig blodstatus (inklusive blodplättar, retikulocyter och serumjärn) bestämmas innan behandlingen inleds och regelbundet efter detta.

Om betydligt låga eller klart lägre koncentrationer av vita blodkroppar eller blodplättar observeras under behandlingen med karbamazepin ska patienten och den fullständiga blodstatusen övervakas noggrant. Behandlingen med karbamazepin ska avbrytas vid minsta tecken på signifikant störning i benmärgsfunktionen.

Patienter ska informeras om första symtom som förknippas med eventuella hematologiska biverkningar. Samma gäller hud- och leverreaktioner. Patienter bör uppmanas att omedelbart kontakta behandlande läkare om de får feber, heshet, hudutslag, sår i munnen, lätt får sår eller hematom.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolis (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. I länder med främst en kaukasisk population uppskattas dessa reaktioner 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. Risken för SJS och TEN är störst under de första behandlingsveckorna. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t ex progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med karbamazepin avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att kontrollera symtomen på SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. Om en patient har utvecklat SJS eller TEN vid användning av karbamazepin, får patienten aldrig behandlas med karbamazepin igen.

Farmakogenomik

Det finns allt fler belegg för att olika HLA-alleler predisponerar 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 visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den svåra hudreaktionen Stevens-Johnsons syndrom (SJS) vid behandling med karbamazepin. Frekvensen av allelen HLA-B*1502 är cirka 10 % i hankinesiska och thailändska populationer. Om möjligt bör dessa individer screenas för allelen HLA-B*1502 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 sällsynt förekomma.

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

Frekvensen av allelen HLA-B*1502 är sällsynt i t.ex. populationer av europeisk och afrikansk härkomst, latinamerikanska populationer samt hos japaner och koreaner (mindre än 1 %).

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

Det finns vissa uppgifter som tyder på att HLA-A*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar hos individer med europeisk och japansk härkomst. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (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 frekvens 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 (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

Lindriga hudreaktioner, som vanligen är ofarliga och övergående, t.ex. enskilda makulösa eller papulösa utslag, kan förekomma. De försvinner vanligen inom några dagar eller veckor, endera vid fortsatt behandling eller efter minskning av dosen. 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-B*1502-allelen har inte visats förutsäga risken för mindre allvarliga reaktioner av karbamazepin, såsom överkänslighetssyndrom förknippat med antikonvulsiva eller icke-allvarliga hudutslag (makulopapulöst utslag).

Information till vårdpersonal

Om patienten screenas för HLA-B*1502-allelen rekommenderas användning av högupplöst HLA-B*1502 genotyping-test. Testet är positivt om en eller två HLA-B*1502-alleler konstateras och negativt om inga HLA-B*1502-alleler konstateras.

Överkänslighet

Klass I (omedelbara) överkänslighetsreaktioner, även utslag, rodnad, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats för Tegretol. Ifall patienten utvecklar denna typs reaktioner under Tegretol-behandlingen, skall användningen av läkemedlet avbrytas och alternativ behandling påbörjas. Karbamazepin kan utlösa överkänslighetsreaktioner inklusive läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), en fördröjd överkänslighet av multiorgankaraktär med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala levervärden och destruktion av intrahepatiska gallvägar (vanishing bile duct-syndrome) som kan inträffa i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon) (se avsnitt 4.8).

Cirka 25–30 % av patienter kan uppleva korsöverkänslighet mellan karbamazepin och oxkarbazepin. Generellt gäller att karbamazepin omedelbart ska utsättas om tecken eller symtom på överkänslighetsreaktioner uppkommer.

Anfall

Karbamazepin ska användas med försiktighet vid behandling av patienter, som har blandade epilepsiformer med typiska eller atypiska absensanfall. Karbamazepin kan i dessa fall förvärra anfällen. Om anfällen förvärras ska karbamazepin utsättas.

Leverfunktion

Leverfunktion ska kontrolleras innan insättande av behandlingen och med regelbundna intervaller under behandlingen med karbamazepin, särskilt hos patienter med tidigare leversjukdom och hos äldre. Karbamazepin ska omedelbart utsättas om leverdysfunktion förvärras eller en aktiv leversjukdom utvecklas.

Njurfunktion

Ett fullständigt urinprov och bestämning av ureakvävenivån i blodet rekommenderas innan behandlingen påbörjas och med regelbundna intervaller under behandlingen.

Hyponatremi

Det är känt att hyponatremi förekommer i samband med behandling med karbamazepin. Hos patienter med tidigare njuråkommor associerade med låga natriumnivåer eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker natriumnivån i plasma (t ex diuretika, läkemedel associerade med inadekvat ADH-sekretion) bör serumnatriumnivåerna mätas innan behandling med karbamazepin påbörjas. Därefter bör natriumnivån i serum mätas efter ungefär två veckor efter påbörjad behandling 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 som motåtgärd.

Hypotyreos

Karbamazepin kan minska serumkoncentrationer av tyreoideahormoner via enzyminduktion, vilket kräver en dosökning av tyreoideahormoner för patienter som behandlas med dessa. Därför rekommenderas övervakning av sköldkörtelfunktionen för justering av dosen av tyreoideahormoner.

Antikolinerga effekter

Karbamazepin har konstaterats ha en mild antikolinerg effekt. Därför ska patienter med ökat ögontryck och urinretention övervakas noga under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Psykiatriska effekter

Risken för aktivering av latent psykos och risken för förvirring eller agitation hos äldre patienter ska beaktas.

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika oavsett indikation. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna ökade risk är inte känd och en eventuell ökad risk kan inte uteslutas vid användning av Tegretol. Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras anhöriga) bör rådask till att kontakta läkare om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende 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 får 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 en 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 nedan ”Endokrinologiska effekter” och 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.

Endokrinologiska effekter

Mellanblödningar har rapporterats hos kvinnor som samtidigt använder hormonella preventivmedel och karbamazepin. Karbamazepin kan påverka effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som kan bli gravida uppmanas att överväga användning av alternativa preventivmetoder under behandling med karbamazepin (se ovan ”Fertila kvinnor” och avsnitt 4.5 och 4.6).

Övervakning av plasmanivåer

Även om korrelationen mellan dosen och plasmakarbamazepinnivåer samt plasmakarbamazepinnivåer och klinisk effekt eller tolerans är relativt svag, kan övervakning av plasmakarbamazepin vara till nytta i följande samband: när anfallsfrekvensen har ökat betydligt samt när följsamhet till behandlingen ska säkerställas; graviditet; behandling av barn eller unga vuxna; misstänkt absorptionsstörning; misstänkt toxicitet vid användning av fler än ett läkemedel (se avsnitt 4.5).

Dosminskning och utsättning av behandlingen

Snabb utsättning av karbamazepin kan öka antalet anfall, därför rekommenderas det att karbamazepin sätts ut gradvis under en 6-månaders period. Vid abrupt utsättning av behandling med karbamazepin hos en patient med epilepsi ska ett lämpligt tilläggsläkemedel användas vid övergång till ett annat antiepileptikum. Korsöverkänslighet kan förekomma mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin, primidon och fenobarbital).

Fall

Behandling med Tegretol har förknippats med ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion och sedering (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 Tegretol.

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 inte tillräckligt exponerats för solljus.

Hjälpämnen

Tegretol oral suspension innehåller följande hjälpämnen:

- Sorbitol: Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ha en mild laxerande effekt. Energiinnehåll 2,6 kcal/g av sorbitol. En 5 ml dos av Tegretol oral suspension innehåller 875 mg sorbitol (= 175 mg sorbitol per ml).
- Propylenglykol: Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas såsom etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

- Metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat: Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Tegretol Retard depottabletter innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan ge kan ge magbesvär och diarré.

Tegretol tabletter, Tegretol Retard depottabletter och Tegretol oral suspension innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfria".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) är det viktigaste enzym som katalyserar bildningen av den aktiva metaboliten, karbamazepin-10,11-epoxid. Plasmakoncentrationerna av karbamazepin kan öka i samband med samtidig användning av CYP3A4-hämmare, och då kan även biverkningarna öka. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och Tegretol kan leda till att karbamazepin metaboliseras snabbare, vilket kan resultera i minskad plasmakoncentration av karbamazepin och minskad terapeutisk effekt. På samma sätt kan utsättning av CYP3A4-inducerare resultera i minskad metabolismhastighet av karbamazepin och därmed ökad plasmakoncentration av karbamazepin.

Karbamazepin är en effektivt inducerare av CYP3A4 och andra fas I och II-enzymssystem i levern och kan därför minska nivåerna av läkemedel som främst metaboliseras via CYP3A4 genom att inducera deras metabolism.

Human mikrosomal epoxidhydrolas har konstaterats vara det enzym som ansvarar för bildningen av derivatet för karbamazepin-10,11-epoxid, 10,11-transdiol. Samtidig administrering av hämmare av human mikrosomal epoxidhydrolas kan leda till ökad plasmanivå av karbamazepin-10,11-epoxid.

Interaktioner som beror på kontraindikationer

Användning av karbamazepin rekommenderas inte i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), eftersom samtidig användning kan öka risken för arytmier. Dessutom är MAO-hämmare strukturellt besläktade med tricykliska antidepressiva och därför är överkänslighetsreaktioner möjliga (se avsnitt 4.3). Användning av MAO-hämmare bör avslutas minst 2 veckor innan behandling med karbamazepin inleds.

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 av karbamazepin följas upp vid samtidig användning av följande läkemedel:

Analgetika, anti-inflammatoriska medel: dextropropoxifen, ibuprofen.

Androgener: danazol.

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

Antidepressiva: möjligen desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, trazodon, viloxazin

Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin

Antimykotika: azoler (t.ex. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol)

Antihistaminer: terfenadin

Tuberkulosmedel: isoniazid

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

Karbanhydrashämmare: acetazolamid

Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil

Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol

Spasmolytika: oxybutynin och dantrolen

Trombocytagerationshämmande medel: tiklopidin

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

Läke medel som kan öka plas makoncentrationen av de n aktiva metaboliten karbamaze pin-10,11-epoxid

Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid kan resultera i biverkningar (t ex yrsel, sömnhet, ataxi, diplopi) ska doseringen av karbamazepin anpassas och/eller plasmakoncentrationerna följas upp vid samtidig användning av följande läkemedel:

Neuroleptika: loxapin, quetiapin

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

Läke medel som min ska plas makoncentrationen av karbamaze pin

En anpassning av karbamazepindosen kan vara nödvändig vid samtidig användning av följande läkemedel:

Antiepileptika: felbamat*, metsuximid, oxkarbazepin, fenobarbital, fensuximid, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning eller subterapeutiska plasmakoncentrationer av karbamazepin bör plasmafenytoinnivån justeras till 13 mikrog/ml innan karbamazepin läggs till i patientens behandling. Både ökad och minskad plasmafenytoinnivå har rapporterats med karbamazepin. Fenytoin har också visats minska plasmakarbamazepinnivån. För att undvika fenytoinförgiftning eller plasmakarbamazepinnivåer lägre än den terapeutiska effekten övervakas plasmanivån av båda läkemedlen under dositreringen och dosen justeras enligt detta. Se även avsnitt 4.5 Effekter av karbamazepin på plasmanivåer av andra samtidigt använda läkemedel) och fosfenytoin, primidon och även om uppgifterna delvis är motstridiga, möjligen klonazepam. * = Samtidig användning av felbamat kan minska plasmanivån av karbamazepin samtidigt som nivån av karbamazepinepoxid kan öka och nivån av felbamat minska.

Antineoplastika: cisplatin eller doxorubicin

Tuberkulosmedel: rifampicin

Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin, aminofyllin

Läkemedel vid hudsjukdomar: isotretinoin har rapporterats ändra biotillgängligheten och/eller clearance av plasmakarbamazepin och dess 10,11-epoxid; därför bör plasmakarbamazepinnivåerna övervakas.

Andra interaktioner: växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)

Effekter av karbamaze pin på plas makoncentrationen av andra läke medel som används samtidigt

Karbamazepin kan minska plasmakoncentrationen av vissa läkemedel och försvaga eller till och med upphäva deras effekt. En dosjustering kan krävas för följande läkemedel enligt kliniskt svar:

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

Antibiotika: doxycyklin, rifabutin (karbamazepin kan minska nivån av den aktiva metaboliten rifabutin i plasma genom att minska den antimikrobiella effekten av rifabutin och därigenom leda till eventuell utveckling av rifabutinresistens).

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

Antidepressiva: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, trazodon, sertralin, tricykliska antidepressiva (t.ex. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin).

Antiemetika: aprepitant

Antiepileptika: klobazam, klonazepam, etosuximid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin, topiramet, valproinsyra, zonisamid. För att undvika fenytoinförgiftning och plasmakarbamazepinnivå som är för låg för terapeutisk nivå bör plasmafenytoinnivån justeras till 13 mikrogram/ml innan karbamazepin läggs till i patientens behandling. Både ökad och minskad plasmafenytoinnivå har rapporterats med karbamazepin. Fenytoin har också visats minska plasmakarbamazepinnivån. För att undvika fenytoinförgiftning eller plasmakarbamazepinnivåer lägre än den terapeutiska effekten övervakas plasmanivån av båda läkemedlen under dositeringen och dosen justeras enligt detta. Se även avsnitt 4.5 Läkemedel som kan minska plasmakarbamazepinnivån. Det finns vissa rapporter om ökade mefenytoinnivåer i plasma.

Antimykotika: itrakonazol, vorikonazol. Samtidig användning av karbamazepin och azol-antimykotika kan minska eller upphäva den antifungala effekten av azoler på grund av induktion av metabolism orsakad av karbamazepin.

Anthelmintika: prazikvantel, albendazol.

Antineoplastika: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

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

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

Anxiolytika: alprazolam, midazolam.

Bronkdilaterande medel eller medel mot astma: teofyllin.

Preventivmedel: hormonella preventivmedel (alternativa preventivmetoder bör övervägas; se avsnitt 4.4 Fertila kvinnor, Endokrinologiska effekter och 4.6).

Kardiovaskulära medel: kalciumflödeshämmare (dihydropyridiner) t.ex. felodipin, digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, serivastatin, ivabradin.

Kortikosteroider: kortikosteroider (t.ex. prednisolon, dexametason).

Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.

Immunsuppressiva medel: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Tyreoidhormoner: levotyroxin.

Andra interaktioner: beredningar som innehåller östrogen och/eller progesteron.

Särskilt att beakta vid kombinationsbehandling

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

En farmakodynamisk interaktion mellan karbamazepin och paroxetin är möjlig (risk för serotonergt syndrom).

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

Samtidig användning av karbamazepin och litium eller metoklopramid samt karbamazepin och neuroleptika (haloperidol, tioridazin) kan resultera till ökade neurologiska biverkningar (med den senare kombinationen även vid "terapeutiska koncentrationer").

Samtidig användning av karbamazepin och vissa diuretika (hydroklortiazid, furosemid) kan leda till 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, och därför bör patienter avrådas från att använda alkohol under tiden de använder karbamazepin.

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.

Effekter på serologiska tester

Karbamazepin kan störa bestämningen av perfenazinkoncentration med HPLC-analys, och då kan plasmakoncentrationen av perfenazin verka högre än den i verkligheten är.

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

- Alla fertila kvinnor som får antiepileptisk behandling, och särskilt kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida, ska ges rådgivning av specialistläkare om potentiella risker för foster vilka kan orsakas av både epileptiska anfall och antiepileptisk behandling. Plötsligt avbruten antiepileptisk behandling ska undvikas eftersom detta kan leda till epileptiska anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.
- Monoterapi är att föredra vid behandling av epilepsi under graviditet när så är möjligt, eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptiska läkemedel som läkemedlet kombineras med.

Risker förknippade med karbamazepin

- Karbamazepin passerar placenta hos människa. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människor

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

- Karbamazepin ska inte användas under graviditet om inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om, och förstå riskerna, med att ta karbamazepin under graviditet.
- Det finns uppgifter som tyder på att risken för missbildning med karbamazepin kan vara dosberoende. Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, ska lägsta effektiva dos av karbamazepin användas och monoterapi eftersträvas, dessutom rekommenderas övervakning av plasmanivåerna. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av behandlingsintervallet 4–12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av gravida kvinnor.
- 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 blödningsrubbnings 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 minskad aptit hos nyfödda. Dessa symtom kan tyda på en utsättningsreaktion hos barnet.

Fertila kvinnor

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

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

Amning

Karbamazepin passerar över i bröstmjolk (koncentrationen är ca 25–60 % av plasmakoncentrationen). Fördelarna med amning ska vägas mot risken för biverkningar hos barnet, även om denna risk är låg. Mödrar som får behandling med karbamazepin kan amma sina barn under förutsättning att barnet observeras för möjliga biverkningar (såsom somnolens och allergiskt hudutslag). Kolestatisk hepatit har rapporterats hos nyfödda som exponerats för karbamazepin före födseln eller genom amning. Därför ska nyfödda som ammas och vars mödrar behandlas med karbamazepin övervakas noggrant för biverkningar i levern och gallan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vissa typer av biverkningar är mycket vanliga eller vanliga särskilt i början av behandlingen med karbamazepin, vid en för hög initialdos eller hos äldre, t.ex. CNS-symtom (yrsel, huvudvärk, ataxi, somnolens, trötthet, diplopi), gastrointestinala störningar (illamående och kräkningar) och allergiska hudreaktioner.

Dosberoende biverkningar avklingar vanligen efter några dagar, antingen spontant eller efter tillfällig dosreduktion. Förekomst av biverkningar från centrala nervsystemet kan vara ett tecken på en relativ överdosering eller en signifikant koncentrationsvariation i plasma. I dessa fall rekommenderas bestämning av plasmakarbamazepinnivåer.

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: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	leukopeni
Vanliga:	trombocytopeni, eosinofili
Sällsynta:	leukocytos, lymfadenopati
Mycket sällsynta:	agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, röd blodkroppsaplasi, anemi, megaloblastisk anemi, retikulocytos, hemolytisk anemi
Immunsystemet	
Sällsynta:	fördröjd överkänslighetsreaktion som innefattar flera organ med olika kombinationer av symtom som feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepato-splenomegali, onormala levervärden och destruktions av intrahepatiska gallvägar. Dessa kan inträffa också i andra organ (t. ex. lungor, njurar, bukspottkörtel, myokardiet samt kolon)
Mycket sällsynta:	anafylaktiska reaktioner, angioödem, hypogammaglobulinemi
Endokrina systemet	
Vanliga:	svullnad, vätskeretention, viktökning, hyponatremi, minskad osmolalitet i blodet som beror på effekten av antidiuretiskt hormon (ADH), som i sällsynta fall kan leda till svår vätskeretention ("vattenförgiftning") och i

	samband med detta kan letargi, kräkningar, huvudvärk, konfusion och neurologiska störningar förekomma
Mycket sällsynta:	gynekomasti hos män, galaktorré hos kvinnor
Metabolism och nutrition	
Sällsynta:	folatbrist, nedsatt aptit
Mycket sällsynta:	akut porfyri (akut intermittent porfyri och porfyria variegata), icke-akut porfyri (porfyria cutanea tarda)
Ingen känd frekvens:	hyperammonemi
Psykiska störningar	
Sällsynta:	hallucinationer (syn- eller hörselvillor), depression, aggressivitet, agitation, rastlöshet, konfusion
Mycket sällsynta:	aktivering av psykotiska symtom
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	ataxi, yrsel, somnolens
Vanliga:	diplopi, huvudvärk
Mindre vanliga:	ofrivilliga rörelser (t.ex. tremor, ”flapping tremor”, dystoni, myokymi), nystagmus
Sällsynta:	dyskinesi, ögonmotilitetsstörning, dysartri (t.ex. artikulationsrubbningar, sluddrigt tal), koreoatetos, perifer neuropati, parestesi, pares
Mycket sällsynta:	malignt neuroleptikasyndrom, aseptisk hjärnhinneinflammation (myoklonus och periferisk eosinofili), smakrubbningar
Ögon	
Vanliga:	ackommodationsstörningar (t.ex. dimsyn)
Mycket sällsynta:	linsgrumling, konjunktivit
Öron och balansorgan	
Mycket sällsynta:	hörselstörningar (t.ex. tinnitus), hyperakusi, hypoakusi, förändrad tonuppfattning
Hjärtat	
Sällsynta:	retledningsstörningar
Mycket sällsynta:	arytmi, AV-block (ibland med synkope), bradykardi, kongestiv hjärtsvikt, förvärrad koronarsjukdom
Blodkärl	
Sällsynta:	hypertension eller hypotension
Mycket sällsynta:	blodcirkulationkollaps, blodproppar (t.ex. lungemboli), tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta:	pulmonella överkänslighetsreaktioner (typiska symtom är feber, dyspné, pneumonit eller pneumoni)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	kräkningar, illamående
Vanliga:	muntorrhet

Mindre vanliga:	diarré, förstoppning
Sällsynta:	smärta i övre delen av buken
Mycket sällsynta:	pankreatit, glossit, stomatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	gulsot, kolestatisk, parenkymal (hepatocellulär) eller blandad hepatit, destruktion av intrahepatiska gallvägar
Mycket sällsynta:	nedsatt leverfunktion, granulomatös hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	urtikaria, som kan vara svår, allergisk dermatit,
Mindre vanliga:	exfoliativ dermatit
Sällsynta:	SLE, pruritus
Mycket sällsynta:	allvarliga hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), fotosensibilitet, erythema multiforme, erythema nodosum, pigmenteringsstörningar, purpura, acne, svettningar, alopeci, hirsutism
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta:	muskelsvaghet
Mycket sällsynta:	benämnesomsättningsjukdomar (sänkning av kalciumnivå och 25-hydroxikolekalciferolnivå i blodet), som leder till osteomalaci/osteoporos; artralgi, muskelsmärta, muskelspasmer
Njurar och urinvägar	
Mycket sällsynta:	tubulointerstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion (t.ex. albuminuri, hematuri, oliguri, atsotemi), urinretention, förändringar i urineringsfrekvensen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta:	sexuell funktionsnedsättning, störning av spermatogenesisen (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	trötthet
Undersökningar	
Mycket vanliga:	förhöjt gamma-GT (på grund av induktion av mikrosomala leverenzymmer), som vanligen inte är kliniskt signifikant
Vanliga:	höjning av alkaliska fosfataser i blodet
Mindre vanliga:	förhöjda transaminaser
Mycket sällsynta:	ökat intraokulärt tryck, förhöjda nivåer av HDL-kolesterol samt förhöjda nivåer av triglycerider i blodet, Störningar i sköldkörtelfunktionen: sänkning av L-tyroxin (fritt tyroxin, tyroxin och trijodtyronin); ökning av tyreotropinnivå i blodet (vanligen utan kliniska symtom) ökning av prolaktin i blodet

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

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 genetisk markör, HLA-B*1502 har påvisats vara starkt relaterat till SJS och TEN bland individer av hankinesiskt, thailändskt och vissa andra asiatiska ursprung.

Biverkningar från spontana rapporter (ingen känd frekvens)

Följande information om biverkningar baseras på erfarenheter efter marknadsföring dvs. spontana biverkningsrapporter om karbamazepin och fall som beskrivits 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”.

Infektioner

Reaktivering av infektion med humant herpesvirus 6

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssvikt

Skador och förgiftningar

Fall (förknippade med Tegretol-behandlingsinducerad ataxi, yrsel, somnolens, hypotension, konfusion, sedering) (se avsnitt 4.4)

Centrala och perifera nervsystemet

Minnesförsämring

Magtarmkanalen

Kolit

Immunsystemet

Läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms dvs. DRESS).

Hud och subkutan vävnad

Akut generaliserad exantematös pustulos (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis dvs. AGEP), likenoid keratos, onykomades (förlust av naglar).

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Minskad benmineraltäthet, osteopeni, osteoporos och benbrott har rapporterats hos patienter som använt karbamazepin under en lång tid. Mekanismen för hur karbamazepin påverkar benämnesomsättningen är inte känd.

Undersökningar

Sänkt bentäthet

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom som tyder på överdosering med karbamazepin involverar vanligen centrala nervsystemet, hjärta/kärl, andningsorganen samt de biverkningar som anges under avsnitt 4.8

CNS

CNS-depression, försämrad uppfattning av tid och rum (desorientering), sänkt medvetandegrad, somnolens, agitation, hallucinationer, koma, dimsyn, sluddrigt tal, dysartri, nystagmus, ataxi dyskinesi, initialt hyperreflexi, senare hyporeflexi, konvulsioner, psykomotoriska störningar, myoklonus, hypotermi, mydriasis.

Andningsorganen

Andningsdepression, lungödem.

Hjärta/kärl

Takykardi, hypotension, ibland hypertension, retledningsstörningar med ett ökat QRS-komplex, synkope i samband med hjärtstillestånd.

Magtarmkanalen

Kräkningar, försenad tarmtömning, minskad tarmrörlighet.

Muskuloskeletala systemet

Vissa fall av rabdomyolys har rapporterats i samband med karbamazepinförgiftningar.

Njurfunktionen

Urinretention, oliguri eller anuri, vätskeretention, vattenförgiftning beroende på ADH-liknande effekt av karbamazepin.

Laborativvården

Hyponatremi, eventuellt metabolisk acidosis, eventuellt hyperglykemi, ökad muskelkreatinfosfokinas.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot.

Behandlingen ska inledas enligt patientens kliniska tillstånd och patienten bör föras till sjukhus. Plasmakoncentrationen av karbamazepin bör kontrolleras för att bekräfta karbamazepinförgiftning och för att bestämma överdosens storlek.

Ventrikeltömning kan övervägas om en kort tid har gått sedan intaget av läkemedlet. Aktivt kol ges. Patienten intas på intensivvårdsavdelning med hjärtövervakning och noggrann korrigering av rubbad elektrolytbalans.

Särskilda rekommendationer

Hemoperfusion med aktivt kol rekommenderas. Hemodialys är den effektivaste behandlingsformen vid överdosering med karbamazepin. Man bör räkna med återfall samt förvärrade symtom på andra och tredje dagen efter överdosen på grund av fördröjd absorption.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF01. Derivat av dibenzazepin.

Karbamazepin påverkar både partiella (enkla eller komplexa symtom) och sekundärt generaliserade partiella

anfall och generaliserade tonisk-kloniska anfall samt blandade anfall.

Kliniska studier har visat att karbamazepin som monoterapi vid behandling av epilepsi, särskilt hos barn och unga vuxna, minskar ångest och depression samt irritabilitet och aggressivitet. Försämrade eller oförändrad kognitiv och psykomotorisk funktionsförmåga har konstaterats. Dessa effekter har också varit dosberoende. Å andra sidan finns det vissa studier där gynnsamma effekter på uppmärksamhet och kognitiva funktioner/minnet har konstaterats.

Den kliniska neurotrofa effekten av karbamazepin förekommer vid flera neurologiska störningar. Karbamazepin t.ex. förhindrar paroxysmala smärtattacker vid idiopatisk och sekundär trigeminusneuralgi. Dessutom används det för behandling av nervrelaterad smärta vid olika tillstånd, såsom ryggmärgsförtvining (tabes dorsalis), posttraumatiska parestesier och neuralgi efter herpes. Vid alkoholabstinens höjer karbamazepin den sänkta kramptröskeln samt lindrar abstinenssymtom (t.ex. irritabilitet, tremor, ostadig gång); vid diabetes insipidus centralis minskar karbamazepin urinvätskorna och lindrar törstkänslan.

Den psykotropa effekten av karbamazepin kommer fram vid affektiva störningar, såsom vid behandling av akuta maniska episoder och underhållsbehandling vid (manodepressiva) bipolära affektiva störningar antingen som monoterapi eller i kombination med neuroleptika, antidepressiva eller litium, vid behandling av agiterade schizoaffectiva störningar och agiterad mani i kombination med neuroleptika samt vid "rapid cycling-episoder".

Verkningsmekanismen hos karbamazepin är inte helt klarlagd. Karbamazepin stabiliserar överstimulerade membraner av nervceller, blockerar upprepade elektriska urladdningar och minskar utspridning av den synaptiska känsligheten. Det förefaller som om karbamazepin verkar främst genom att blockera de användnings- och spänningkänsliga natriumkanalerna för depolariserade neuroner, så att upprepade aktionspotentialer hämmas.

Å andra sidan kunde hämning av frisättning av glutamat och stabilisering av nervcellshinnor vara ansvariga för antiepileptiska effekter, medan hämningen av dopamin- och noradrenalinomsättning skulle förklara de antimaniska effekterna av karbamazepin.

Inga kliniska studier med Tegretol har gjorts under den närmaste tiden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Relativt långsam (utom med oral suspension) och nästintill fullständig.

Plasmakoncentrationer: Den maximala plasmakoncentrationen med en engångsdos uppnås efter 2 timmar med oral suspension, 12 timmar med tabletter och suppositorier samt 24 timmar med Retard-depottabletter. En engångsdos på 400 mg som tabletter ger en maximal koncentration på 4,5 mikrog/ml. Vid användning av Retard-depottabletter minskar koncentrationsvariationerna signifikant och den maximala koncentrationen vid steady state minskar signifikant, medan minimikoncentrationen inte minskar signifikant. Terapeutisk bredd vid steady state: ca 4–12 mikrog/ml motsvarande 17–50 mikromol/l karbamazepin. Karbamazepin-10,11-epoxidkoncentration (farmakologiskt aktiv metabolit): ca 30 % av karbamazepinkoncentrationen.

Biotillgängligheten

Nästan 100 %. Biotillgängligheten av Tegretol Retard är ca 15 % lägre än de andra orala Tegretol-beredningarna. Samtidigt intag av föda påverkar inte biotillgängligheten.

Från suppositorierna absorberas ca 25 % mindre karbamazepin än från tabletterna. Ingen förändring kan ses i fluktuationsindexet, medan de maximala koncentrationerna och minimikoncentrationerna vid steady state är något mindre än vid användning av tabletter. Vid doser på upp till 300 mg övergår ca 75 % av den totala mängden absorberat karbamazepin till den allmänna blodcirkulationen inom 6 timmar efter doseringen. Därför är den högsta rekommenderade dosen 250 mg fyra gånger dagligen.

Serumproteinbindning

Karbamazepin binds till 70–80 % till serumprotein.

Distribution

Hjärnryggmärgsväska och saliv: 20–30 % av koncentrationen i plasma; bröstmjölk: 25–60 % av koncentrationen i plasma. Karbamazepin passerar placentan; distributionsvolym: 0,8–1,9 l/kg.

Metabolism

Karbamazepin metaboliseras i levern, där epoxid-metabolismvägen är den viktigaste och producerar 10,11-transdiolderivat och dess glukoronid som huvudmetaboliter. Cytokrom P450 CYP3A4 har konstaterats vara huvudansvarig för bildningen av farmakologiskt aktiv karbamazepin-10,11-epoxid ur karbamazepin. Humant mikrosomalt epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid.

Eliminering

Vid engångsdosering är elimineringshalveringstiden i plasma i genomsnitt 36 timmar; vid upprepad dosering (autoinduktion av leverns mikrosomala enzymsystem) i genomsnitt 16–24 timmar; vid kombination med andra läkemedel som inducerar leverns mikrosomala enzymer (t.ex. fenytoin, fenobarbital) i genomsnitt 9–10 timmar.

Utsöndring

Av given 400 mg engångsdos utsöndras 72 % i urinen (2 % oförändrat, 1 % som epoxid, cirka 30 % som karbamazepin-10,11-transdiol och cirka 40 % som andra inaktiva metaboliter), och 28 % i faeces.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Den kinetiska profilen för karbamazepin förändras inte hos äldre jämfört med yngre, vuxna personer.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet efter enkel- och upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av otillräckliga djurstudier har effekter som orsakar missbildningar med karbamazepin ändå inte kunnat uteslutas.

Karcinogenicitet

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

Gentoxicitet

I flera standardstudier på bakterier och däggdjur har karbamazepin inte visats ha mutagena egenskaper.

En *in vitro*-analys av lymfocyter i blodet hos friska individer visade att karbamazepin orsakar en dosberoende ökning av frekvensen av mikrokärnor, som var associerad med minskning av dosberoende cellproliferation. Resultaten visar att karbamazepin kan ha gentoxiska effekter på människans celler *in vitro*.

Reproduktionstoxicitet

Baserat på kumulativa data från flera djurstudier på mus, råttor och kanin har karbamazepin inga eller enbart försumbar teratogen effekt vid doser som används hos människa. På grund av otillräckliga djurstudier har

effekter som orsakar missbildningar med karbamazepin ändå inte kunnat uteslutas. En reproduktionsstudie på råttor visade att viktökningen hos avkomma till diande råttor som fått 192 mg/kg/dag karbamazepin hade minskat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletter

Lågsubstituerad karmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid.

Depottabletter

Tablettkärna: vattenhaltig polymerdispersion av etylcellulosa, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, talk, kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa, polyakrylatdispersion 30 %.

Filmdragering: makrogolglycerolhydroxistearat, hypromellos, gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172) talk, titandioxid (E 171)

Oral suspension

Makrogolstearat, metylparahydroxibensoat, hydroxietylcellulosa, propylenglykol, propylparahydroxibensoat, sackarinnatrium, mikrokristallin cellulosa, karmellosnatrium, sorbinsyra, sorbitol (70 %) (icke-kristalliserande) 250 mg/ml, arom med naturenlig smak av bränt socker, renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Tabletter och depottabletter: 2 år

Oral suspension: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tabletter: Förvaras vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

Depottabletter: Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt.

Oral suspension: Förvaras vid högst 30 °C. Ljuskänsligt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg tabletter: 100 tabletter (PVC/PVDC/PE/aluminiumfolie, blisterförpackning)

200 mg tabletter: 50, 100 och 200 tabletter (PVC/PVDC/PE/aluminiumfolie, blisterförpackning).

200 mg depottabletter: 50, 100 och 200 tabletter (PVC/PVDC/PE/aluminiumfolie, blisterförpackning)

400 mg depottabletter: 100 och 200 tabletter (PVC/PVDC/PE/aluminiumfolie, blisterförpackning)

20mg/ml oral suspension: 300 ml (brun glasflaska). Barnsäker kork (HDPE/polypropylen).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Depottabletter är delbara men får ej krossas eller tuggas.

Den orala suspensionen ska skakas före användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfruvägen 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tegretol 100 mg: 10458

Tegretol 200 mg: 10549

Tegretol retard 200 mg: 9684

Tegretol retard 400 mg: 9685

Tegretol 20 mg/ml oral suspension: 7758

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.4.1991 (Tegretol 100 mg) / 16.10.1991 (Tegretol 200 mg) / 15.6.1988 (Tegretol retard) / 11.4.1979 (Tegretol 20 mg/ml oral suspension)

Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.7.2023