

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tegretol 20 mg/ml mixtúra, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur carbamazepin 20 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 1,2 mg af metýlparahýdroxýbensóati (E218).

Hver ml inniheldur 25 mg af própýlenglýkóli.

Hver ml inniheldur 0,3 mg af própýlparahýdroxýbensóati (E216).

Hver ml inniheldur sorbitóllaun (E420) sem samsvarar 175 mg af sorbitóli.

(Sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Flogaveiki:
 - Einföld staðflog eða samsett staðflog (með eða án rænuleysis) með eða án síðkominna krampaalfloga.
 - Þankippaalflog. Blönduð flog.

Tegretol má nota bæði sem einlyfjameðferð og í samsettri meðferð.

Tegretol er yfirleitt ekki virkt gegn brotsvifum (petit mal) og vöðvakippaköstum (sjá kafla 4.4).

- Vangahvot (trigeminal neuralgia).
- Fráhvarfseinkenni áfengissýki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hrista á dreifuna fyrir notkun og hana má taka með mat, eftir mat eða milli mála.

Vegna þess að einn skammtur af Tegretol mixtúru, dreifu gefur hærri hámarksþéttni en sami skammtur í töfluformi er mælt með því að hefja meðferð með litlum skammti og auka hann síðan smám saman, til að komast hjá aukaverkunum.

Þegar skipt er úr Tegretol töflum yfir í Tegretol mixtúru, dreifu: Slíkt skal gert með því að gefa jafnmörg mg á sólarhring, í minni og tíðari skömmtum (t.d. mætti gefa mixtúruna 3 sinnum á sólarhring í staðinn fyrir töflur sem voru notaðar 2 sinnum á sólarhring).

Vegna lyfjamilliverkana og mismunandi lyfjahvarfa annarra flogaveikilyfja, á að ákvarða skammt Tegretol með varúð handa öldruðum sjúklingum.

Áður en ákveðið er að hefja meðferð hjá sjúklingum af Han-kínverskum eða taílenskum uppruna skal skima þá fyrir HLA-B*1502, því samsætan getur, í miklu magni, gefið til kynna hættu á alvarlegu Stevens-Johnson heilkenni í tengslum við meðferð með carbamazepini (sjá upplýsingar um erfðarannsóknir og húðviðbrögð í kafla 4.4).

Flogaveiki

Ef þess er kostur á að nota Tegretol sem einlyfjameðferð.

Hefja á meðferð með litlum sólarhringsskammti og auka hann smám saman þar til besta verkun næst.

Breyta má skömmtum carbamazepins eftir þörfum fyrir hvern og einn sjúkling til að ná fullnægjandi stjórn á krömpunum. Mæling á plasmabéttni getur komið að notum við að ákvarða besta skammt. Við meðferð við flogaveiki þarf skammturinn yfirleitt að samsvara því að heildarbéttni carbamazepins í plasma sé um það bil 4 til 12 míkróg/ml (17 til 50 míkrómól/lítra) (sjá kafla 4.4).

Þegar Tegretol er bætt við þá flogaveikimeðferð sem fyrir er, skal gera það smátt og smátt og halda skammti annarra flogaveikilyfja óbreyttum eða stilla hann af ef þurfa þykir (sjá kafla 4.5).

Fullorðnir

Í upphafi 100-200 mg 1-2 sinnum á sólarhring. Auka skal skammtinn smám saman þar til besta svörum næst, sem yfirleitt gerist við 400 mg 2-3 sinnum á sólarhring. Sumir sjúklingar geta þurft 1.600-2.000 mg á sólarhring.

Börn

Fyrir börn á aldrinum 4 ára eða yngri er mælt með upphafsskammtinum 20-60 mg/sólarhring sem aukinn er um 20-60 mg 2. hvorn dag. Hjá börnum eldri en 4 ára má hefja meðferð með 100 mg/sólarhring og auka skammtinn um 100 mg með einnar viku millibili.

Viðhaldsskömmun: 10-20 mg/kg líkamspýngdar á sólarhring, gefið í fleiri en einum skammti, t.d.:

Allt að 1 árs	100-200 mg á sólarhring	(=5 til 10 ml af mixtúru, dreifu)
1-5 ára	200-400 mg á sólarhring	(=10 til 20 ml af mixtúru, dreifu)
6-10 ára	400-600 mg á sólarhring	(=20 til 30 ml af mixtúru, dreifu)
11-15 ára	600-1.000 mg á sólarhring	(=30 til 50 ml af mixtúru, dreifu)
>15 ára	800-1.200 mg á sólarhring	(=40 til 60 ml af mixtúru, dreifu)
	(sami skammtur og fyrir fullorðna)	

Ráðlagður hámarksskammtur:

Allt að 6 ára:	35 mg/kg/sólarhring
6-15 ára:	1.000 mg/kg/sólarhring
>15 ára:	1.200 mg/kg/sólarhring

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf carbamazepins hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Vangahvot

Hefja skal meðferð með 200-400 mg á sólarhring sem síðan skal auka smám saman þar til verkja-stillingu er náð (gerist yfirleitt við 200 mg 3-4 sinnum á sólarhring). Síðan skal minnka skammtinn smám saman í minnsta mögulega viðhaldsskammt. Ráðlagður hámarksskammtur er 1.200 mg/sólarhring.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Gæta skal varúðar við ákvörðun skammta Tegretol hjá öldruðum. Ráðlagður upphafsskammtur handa öldruðum sjúklingum er 100 mg 2 sinnum á sólarhring.

Fráhvarfseinkenni áfengissýki

Meðaltalsskammtur: 200 mg 3 sinnum á sólarhring. Í alvarlegum tilvikum má auka skammtinn fyrstu dagana (til dæmis í 400 mg 3 sinnum á sólarhring). Í upphafi meðferðar við alvarlegum fráhvarfseinkennum á að gefa Tegretol ásamt slævandi svefnlyfjum (t.d. clometiazol, clordiazepoxid). Þegar bráðastigið er afstaðið má halda áfram með Tegretol sem einlyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir carbamazepini, skyldum lyfjum (t.d. þríhringlaga þunglyndislyf) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Gáttasleglarof.
- Saga um beinmergsbælingu.
- Saga um lifrarporfýríu (t.d. bráð ósamfelld porfýría, meðfædd húðporfýría, síðkomin húðporfýría).
- Samhliðanotkun Tegretol og MAO-hemla eða voriconazols (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Einungis skal nota Tegretol undir eftirliti læknis. Einungis skal ávísa Tegretol að undangengnu ítarlegu mati á áhættu gegn ávinningi og viðhafa skal náðið eftirlit með sjúklingum með hjarta-, lifrar- eða nýrnaskemmdir, sjúklingum sem fengið hafa aukaverkanir á blóðmynd í tengslum við notkun annarra lyfja og sjúklingum sem notað hafa Tegretol með hléum.

Upplýsa skal sjúklinga um það hver fyrstu einkenni eiturvekana á blóð eru, sem og um fyrstu húðeinkenni og áhrif á lifur. Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust til læknis komi fram áhrif á borð við hita, særindi í hálsi, útbrot, sár í munni, marbletti af minnsta tilefni, depilblæðingar eða purpura-blæðingar í húð.

Áhrif á blóðmynd

Kyrningahrap og vanmyndunarblóðleysi hafa verið tengd Tegretol. Vegna þess hve tíðni þessa ástands er lág er þó erfitt að leggja raunhæft áhættumat á Tegretol. Heildaráhætta hjá ómeðhöndluðu þýði er talin vera 4,7 einstaklingar af milljón á ári hvað varðar kyrningahrap og 2,0 einstaklingar af milljón á ári hvað varðar vanmyndunarblóðleysi.

Tímabundin eða þrálát fækkun blóðflagna og hvítkorna kemur alloft til oft fram í tengslum við notkun Tegretol. Yfirleitt er þetta þó tímabundið ástand og ólíklegt er að um sé að ræða einkenni um vanmyndunarblóðleysi eða kyrningahrap á byrjunarstigi. Samt sem áður á að gera ítarlega blóðrannsókn, að meðtalinni talningu blóðflagna og hugsanlega einnig talningu netfrumna og mælingu á sermispéttni járn áður en meðferð hefst og með jöfnu millibili eftir það.

Ef fjöldi hvítkorna eða blóðflagna helst lágur eða ef þeim fer fækkandi meðan á meðferð stendur, á að fylgjast vel með sjúklingnum og heildarblóðkornatalningu. Hætta skal notkun Tegretol ef einhver merki um marktæka beinmergsbælingu koma fram.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og í sumum tilvikum banvænum húðviðbrögðum við meðferð með carbamazepini, þar á meðal drepri í húðþekju og Stevens-Johnson heilkenni. Talið er að þessi viðbrögð komi fram hjá 1-6 af hverjum 10.000 nýjum notendum í löndum þar sem meirihluti fólks er af hvíta kynstofninum, en áhættan í sumum löndum Asíu er talin vera um 10-falt meiri. Nauðsynlegt getur verið að leggja sjúklinga með alvarleg húðviðbrögð inn á sjúkrahús, því slík viðbrögð geta verið lífshættuleg. Flest tilfelli alvarlegra húðviðbragða koma fram á fyrstu mánuðum meðferðar með Tegretol. Komi fram einkenni um alvarleg húðviðbrögð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni, Lyell's heilkenni/drep í húðþekju) á tafarlaust að hætta meðferð með Tegretol og íhuga aðra meðferð.

Auknar vísbendingar eru um að mismunandi HLA-samsætur hafi áhrif hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

*HLA-A*3101 samsæta – einstaklingar af evrópskum og japönskum uppruna*

Sumar upplýsingar benda til þess að HLA-A*3101 tengist aukinni hættu á carbamazepin hvötuðum aukaverkunum á húð, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni, drepri í húðþekju, lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld (DRESS), eða bráðum útbreiddum graftarbóluroða (acute generalized exanthematous pustulosis) og dröfnuörðuútbrotum, sem ekki eru eins alvarlegar aukaverkanir, hjá einstaklingum af evrópskum og japönskum uppruna.

Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er mjög mismunandi eftir þjóðerni. Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er 2 til 5% hjá evrópsku þýði og um 10% hjá Japönum.

Ef HLA-A*3101 samsætan er til staðar getur hættan á carbamazepin hvötuðum húðviðbrögðum (aðallega á þeim minnst alvarlegu) aukist frá 5,0% hjá heildarþýðinu upp í 26,0% hjá einstaklingum af evrópskum uppruna, en ef hún er aftur á móti ekki til staðar getur dregið úr áhættu um 5,0% til 3,8%.

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með skimun fyrir HLA-A*3101 áður en meðferð með carbamazepini hefst.

Ef í ljós kemur að sjúklingar af evrópskum eða japönskum uppruna eru jákvæðir fyrir HLA-A*3101 samsætunni, má íhuga notkun carbamazepins ef talið er að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.

Vefjaflokkasameind (HLA)-A*3101 getur verið áhættuþáttur fyrir myndun aukaverkana í húð, svo sem Stevens-Johnson heilkennis, drepis í húðþekju, lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld (DRESS), graftarbóluroða (AGEP) og dröfnuörðuútbrotum. Afturvirkar rannsóknir á erfðamengi (genome-wide) hjá fólki af japönskum og norðurevrópskum uppruna sýndu tengsl milli alvarlegra húðviðbragða (Stevens-Johnson heilkennis, drepis í húðþekju, lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld (DRESS), graftarbóluroða (AGEP) og dröfnuörðuútbrotum) og notkunar carbamazepins og þess að HLA-A*3101 samsætan var til staðar hjá þessum sjúklingum.

Algengi HLA-A*3101 samsætunnar var mjög mismunandi milli þjóðflokka. Algengi þessarar samsætu er talið vera innan við 5% hjá meirihluta evrópubúa, Ástralá, Asíubúa, Afríkubúa og norður-ameríkubúa með nokkrum undantekningum þar sem algengi er á bilinu 5-12%. Talið er að útbreiðslan sé yfir 15% hjá nokkrum þjóðflokkum í Suður-Ameríku (Argentínu og Brasilíu), Norður-Ameríku (Bandaríkin Navajo og Sioux og Mexíkó Sonora Seri) og Suður-Indlandi (Tamil Nadu) og á bilinu 10-15% hjá öðrum innfæddum þjóðflokkum á sömu svæðum.

Ofangreint algengi samsætanna samsvarar hlutfalli litninga hjá tilteknu þýði sem ber viðkomandi samsætu, sem þýðir að hlutfall sjúklinga sem bera afrit af samsætunni á að minnsta kosti öðrum af tveimur litningum er nánast tvöfalt herra en algengi samsætunnar. Því er hlutfall sjúklinga sem er í áhættuhóp nánast tvöfalt herra en algengi samsætunnar.

Íhuga skal að rannsaka hvort HLA-A*3101 samsætan sé til staðar hjá sjúklingum sem tilheyra erfðafræðilega áhættuþjóðflokkum (t.d. sjúklingum af japönskum uppruna og af hvíta kynstofninum, sjúklingum sem tilheyra upprunalega ameríska eða rómansk-ameríska þjóðflokkum og fólki frá Suður-Indlandi og fólki af arabískum uppruna), áður en meðferð með Tegretol hefst (sjá kaflann „Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk“). Forðast skal notkun carbamazepins hjá sjúklingum sem hafa greinst jákvæðir fyrir HLA-A*3101 nema augljóst sé að ávinningurinn sé meiri en áhættan. Almennt er ekki ráðlagt að skima þá sem nú þegar eru á meðferð með Tegretol því hættan á Stevens-Johnson heilkenni/drepri í húðþekju, graftarbóluroða (AGEP), lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld (DRESS) og dröfnuörðuútbrotum takmarkast fyrst og fremst við nokkra fyrstu mánuði meðferðar óháð HLA-A*3101 stöðu.

*HLA-B*1502 samsæta – einstaklingar af Han-kínverskum, taílenskum og öðrum asískum uppruna*
HLA-B*1502 meðal einstaklinga af Han-kínverskum eða taílenskum uppruna tengist sterklega hættu á að fá alvarleg húðviðbrögð, sem kallast Stevens-Johnson heilkenni og drepri í húðþekju, við meðferð með carbamazepini. HLA-B*1502 samsætan er til staðar hjá um það bil 2-10% einstaklinga af Han-kínverskum uppruna og um það bil 8% einstaklinga af taílenskum uppruna. Greint hefur verið frá því að algengi HLA-B*1502 sé 2% í Kóreu og 6% á Indlandi. Ef hægt er skal skima þessa einstaklinga fyrir

samsætunni áður en meðferð með carbamazepini hefst (sjá kafla 4.2). Ef einstaklingarnir greinast jákvæðir, skal ekki hefja meðferð með carbamazepini, nema engin önnur meðferðarúrræði séu til. Sjúklingar sem eru neikvæðir fyrir HLA-B*1502 eru í lítilli hættu á að fá Stevens-Johnson heilkenni, þrátt fyrir að einkennin geti örsjaldan komið fram.

Vegna skorts á upplýsingum er ekki vitað með vissu hvort allir einstaklingar af suðaustur asískum uppruna séu í hættu.

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*1502-samsætan tengist ekki Stevens-Johnson heilkenni hjá einstaklingum af hvíta kynstofninum.

Sumar upplýsingar benda til aukinnar hættu á carbamazepin tengdum tilvikum dreps í húðþekju/Stevens-Johnson heilkennis hjá fólki af asískum uppruna. Vegna algengis HLA*1502 samsætunnar hjá öðrum asískum þjóðflokkum (t.d. meira en 15% hjá Filippseyingum og Malasíubúum) skal íhuga að gera erfðapróf til að kanna hvort samsætan sé til staðar hjá áhættuþjóðflokkum.

Algengi HLA-B*1502 samsætunnar er óverulegt hjá t.d. Evrópubúum, ýmsum afrískum þjóðflokkum, hjá innfæddum Ameríkönnum, íbúum rómönsku-Ameríku og hjá Japönnum (<1%).

Ofangreint algengi samsætanna samsvarar hlutfalli litninga hjá tilteknu þýði sem ber viðkomandi samsætu, sem þýðir að hlutfall sjúklinga sem bera afrit af samsætunni á að minnsta kosti öðrum af tveimur litningum er nánast tvöfalt herra en algengi samsætunnar. Því er hlutfall sjúklinga sem er í áhættuhóp nánast tvöfalt herra en algengi samsætunnar.

*Prófun fyrir HLA-A*3101 og HLA-B*1502*

Ef rannsaka á hvort HLA-A*3101 samsætan sé til staðar er mælt með að nota HLA-A*3101 arfgerðargreiningu. Prófið er jákvætt ef annaðhvort ein eða tvær HLA-A*3101 samsætur greinast og neikvætt ef engar HLA-A*3101 samsætur greinast.

Á sama hátt, ef kanna á hvort HLA-B*1502 samsætan sé til staðar er mælt með að nota HLA-B*1502 arfgerðargreiningu. Prófið er jákvætt ef annaðhvort ein eða tvær HLA-B*1502 samsætur greinast og neikvætt ef engar HLA-B*1502 samsætur greinast.

Önnur húðviðbrögð

Væg áhrif á húð, t.d. staðbundin dröfnu- eða dröfnuörðuútbrot, geta einnig komið fram og eru yfirleitt tímabundin og skaðlaus. Þau hverfa oftast á nokkrum dögum eða vikum, annaðhvort við áframhaldandi meðferð eða við skammtaminnkun. Þó skal fylgjast náið með sjúklingnum, því erfitt er að greina fyrstu merki alvarlegra húðviðbragða frá vægum skammvinnum viðbrögðum.

Sýnt hefur verið fram á að HLA-A*3103 samsætan tengist húðviðbrögðum vegna carbamazepins, sem ekki eru eins alvarleg og að hún geti sagt fyrir um hættu á þessum aukaverkunum af carbamazepini eins og krampastillandi ofnæmisheilkenni eða útbrotum sem ekki eru alvarleg (dröfnuörðuútbrot). Ekki hafa þó fundist merki um að HLA-B*1502 samsætan geti sagt fyrir um hættu á þessum ofangreindu húðviðbrögðum.

Ofnæmi

Tegretol getur valdið ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld (DRESS), seinkuðum ofnæmisviðbrögðum í mörgum líffærum ásamt hita, útbrotum, æðabólgu, eitlastækkun, sýndareitilæxli (pseudolymphoma), liðverkjum, hvítfrumnafæð, rauðkyrningafjölgun, lifrar- og miltisstækkun, óeðlilegum niðurstöðum úr rannsóknum á lifrarstarfsemi og gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome) (samheiti sjúkdóma með gallgangarýrnun) sem geta komið fyrir í mismunandi samsetningum. Önnur líffæri geta einnig orðið fyrir áhrifum (t.d. lungu, nýru, bris, hjartavöðvi, ristill) (sjá kafla 4.8).

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*3101 samsætan tengist myndun ofnæmisheilkennis, þar með talið dröfnuörðuútbrotu.

Þegar um er að ræða sjúklinga sem fengið hafa ofnæmisviðbrögð af völdum carbamazepins skal upplýsa þá um að u.þ.b. 25-30% slíkra sjúklinga geti fengið ofnæmisviðbrögð af völdum oxcarbazepins.

Krossofnæmi getur komið fram á milli carbamazepins og hringtengdra flogaveikilyfja (t.d. fenytoin, primidon og fenobarbital).

Almennt gildir að tafarlaust skal hætta notkun Tegretol ef fram koma einkenni ofnæmisviðbragða.

Flog

Nota skal Tegretol með varúð handa sjúklingum með blönduð flog þ.m.t. brotsvif, hvort sem þau eru dæmigerð eða óvenjuleg. Í öllum þessum tilvikum geta flog versnað við notkun Tegretol. Versni flog á að hætta notkun Tegretol.

Tíðni floga getur aukist þegar skipt er úr lyfjaformi til inntöku yfir í endaparmsstíla.

Lifrarstarfsemi

Leggja skal mat á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Tegretol hefst og með jöfnu millibili þaðan í frá, einkum hjá sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm og hjá öldruðum sjúklingum. Tafarlaust skal hætta notkun lyfsins fari lifrarstarfsemi versnandi eða ef fram kemur virkur lifrarsjúkdómur.

Nýrnastarfsemi

Mælt er með því að fram fari ítarleg rannsókn á þvagi og þvagefni í blóði, bæði áður en meðferð með Tegretol hefst og með reglulegu millibili eftir það.

Blóðnatríumlækkun

Þekkt er að blóðnatríumlækkun geti komið fram við notkun carbamazepins. Mæla skal sermisþéttni natríums áður en meðferð með carbamazepini hefst hjá sjúklingum með undirliggjandi nýrnasjúkdóm sem tengist lágu natríummagni og hjá sjúklingum á samhliðameðferð með natríumlækkandi lyfjum (t.d. þvagræsilyf, lyf sem tengjast ótilætlaðri losun þvagskerðihormóns). Eftir það skal mæla natríum í sermi eftir um það bil tvær vikur og síðan mánaðarlega fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar eða eftir klínískum þörfum. Þessir áhættuþættir eiga einkum við um aldraða sjúklinga (þeir sem eru samhliða á meðferð með þvagræsilyfi eða natríumlækkandi lyfi eða sem fengið hafa höfuðáverka eða eru með lága natríumþéttni í plasma áður en meðferðin hefst). Ef blóðnatríumlækkun kemur fram er mikilvægt að takmarka vatnsneyslu ef það á við klínískt.

Vanvirkni skjaldkirtils

Carbamazepin getur dregið úr þéttni skjaldkirtilshormóna í sermi fyrir tilstilli ensímhvötunar sem veldur því að auka þarf skammta skjaldkirtilshormóna hjá sjúklingum með vanvirkan skjaldkirtil (sjá kafla 4.8). Því er ráðlagt að hafa eftirlit með skjaldkirtilsstarfsemi með tilliti til þess að breyta skömmtum skjaldkirtilslyfsins.

Andkólnvirk áhrif

Tegretol hefur væg andkólnvirk áhrif. Meðan á meðferð stendur skal því fylgjast vel með sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting og þvagteppu (sjá kafla 4.8).

Geðræn áhrif

Hafa skal í huga hugsanlega virkjun dulins geðrofs og að hjá öldruðum geti komið fram ringl eða æsingur.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum í meðferð með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Safngreining á slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á flogaveikilyfjum hefur einnig sýnt lítilla aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ástæður að baki þessari hættu eru ekki þekktar og þær upplýsingar sem til eru útiloka ekki möguleikann á aukinni hættu vegna carbamazepins.

Því skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun og íhuga viðeigandi meðferð. Ráðleggja skal sjúklingum (og þeim sem annast um þá) að leita strax til læknis ef fram koma merki um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Meðganga og konur á barneignaraldri

Carbamazepin getur tengst áhrifum á fóstur þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 4.6). Tegretol á aðeins að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Konum á meðgöngu og konum á barneignaraldri á að veita ráðgjöf um áhættu í sambandi við meðgöngu m.t.t. hugsanlegrar hættu á vanskapandi áhrifum á fóstur (sjá kafla 4.6).

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með carbamazepini stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammt (sjá „Áhrif á innkirtla“, „Aðrar milliverkanir“ og kafla 4.6).

Áhrif á innkirtla

Greint hefur verið frá milliblæðingum hjá konum sem hafa notað Tegretol samhliða hormónagetnaðarvarnarlyfjum. Tegretol getur hugsanlega haft áhrif á öryggi getnaðarvarnarlyfja til inntöku og ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota aðrar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Tegretol stendur.

Eftirlit með plasmabéttni

Þótt óverulegt sambengi sé milli skammta og plasmabéttni carbamazepins og milli plasmabéttni og klínískra áhrifa eða þess hvernig lyfið þolist, getur verið gagnlegt að fylgjast með plasmabéttni í eftirfarandi tilvikum: Verulega aukin tíðni floga/sannprófun á meðferðarheldni sjúklings; á meðgöngu; við meðferð barna og unglunga; við grun um frásogsraskanir; við grun um eitranir þegar fleiri en eitt lyf eru notuð (sjá kafla 4.5).

Skammtaminnkun og þegar notkun lyfsins er hætt

Ef meðferð með Tegretol er hætt skyndilega getur það valdið flogum því skal hætta meðferð með carbamazepini smám saman á 6 mánaða tímabili. Ef nauðsynlegt er að hætta skyndilega notkun Tegretol hjá sjúklingi með flogaveiki ætti að skipta yfir á nýja flogaveikilyfið með aðstoð heppilegs lyfs.

Dettni

Meðferð með Tegretol hefur verið tengd ósamhæfingu hreyfinga, sundli, svefnhöfga, lágþrýstingi, ringlun, slævingu (sjá kafla 4.8) sem getur valdið falli með beinbrotum eða öðrum áverkum. Hjá sjúklingum þar sem sjúkdómar, lyfjameðferð eða annað getur aukið þessi áhrif á að meta reglulega hættu á að sjúklingur detti þegar hann er á langtímameðferð með Tegretol.

Annað

Sjúklingar í meðferð með Tegretol mega ekki nota samhliða vörur / náttúrulyf, sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunna, St. John's wort), því hætta er á að slík samhliðanotkun minnki plasmabéttni Tegretol og dragi verulega úr klínískum áhrifum þess (sjá kafla 4.5).

Lyfið inniheldur 1,2 mg af metýlparahýdroxýbensóati og 0,3 mg af própýlparahýdroxýbensóati í hverjum ml sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Lyfið inniheldur 25 mg af própýlenglýkóli í hverjum ml. Notkun samhliða einhverjum hvarfefnum alkóhóldehýdrogenasa eins og etanóls getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá nýburum. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá börnum yngri en 4 vikna.

Lyfið inniheldur 175 mg af sorbitóli í hverjum ml. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa). Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem leiða til frábendingar

Ekki er mælt með notkun Tegretol samhliða MAO-hemlum. Hætta skal notkun MAO-hemla að minnsta kosti 2 vikum áður en notkun Tegretol hefst, ef klínískar aðstæður leyfa (sjá kafla 4.3).

Carbamazepin eykur umbrot og úthreinsun voriconazols og því má ekki nota þau samhliða (sjá kafla 4.3).

Aðrar milliverkanir

Helsta cytochróm P450 ensímið sem hvatar myndun carbamazepin-10,11 epoxíðs er CYP3A4.

Samhliðanotkun CYP3A4 virkja getur aukið umbrotshraða carbamazepins og þar með hugsanlega dregið úr sermisþéttni carbamazepins og meðferðaráhrifum.

Á sama hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkja dregið úr umbrotshraða carbamazepins og leitt til hækkaðrar plasmáþéttni carbamazepins. Aðlaga skal skammta Tegretol eftir slíkar breytingar.

Carbamazepin er öflugur virkir CYP3A4 og annarra I. og II. stigs ensímkerfa í lifur og getur því dregið úr plasmáþéttni lyfja sem notuð eru samhliða og umbrotna einkum fyrir tilstilli fyrir CYP3A4, með því að hvata umbrotum þeirra.

Komið hefur í ljós að ensímið epoxíð hýdralasi frymisagnar í mönnum (human microsomal epoxide hydrolase) ber ábyrgð á myndun 10,11-transdíól afleiðu úr carbamazepin-10,11 epoxíði. Samhliðanotkun hemla epoxíð hýdralasa frymisagnar í mönnum getur valdið aukinni plasmáþéttni carbamazepin-10,11 epoxíðs.

Vara skal konur á barneignaraldri við því að nota Tegretol samhliða getnaðarvörnum sem innihalda hormóna því það getur dregið úr virkni getnaðarvarnarinnar (sjá kafla 4.6). Ráðlagt er að nota ekki getnaðarvörn sem inniheldur hormóna meðan á meðferð með Tegretol stendur.

Lyf og annað sem getur hækkað plasmáþéttni carbamazepins og/eða carbamazepin-10,11-epoxíðs
Vegna þess að hækkuð plasmáþéttni carbamazepins og/eða carbamazepin-10,11-epoxíðs getur valdið aukaverkunum (t.d. sundli, syfju, ósamhæfingu hreyfinga, tvísýni), á að stilla skammt Tegretol af í samræmi við það og fylgjast með plasmáþéttni, þegar lyfið er notað samhliða einhverju af eftirtöldu:

Verkjalyf, bólgueyðandi lyf
Dextropropoxyfen, ibuprofen.

Androgen lyf
Danazol.

Sýklalyf
Lyf í flokki makrólíða (t.d. erytromycin, troleandomycin, josamycin, claritromycin, ciprofloxacin).

Þunglyndislyf
Desipramin (hugsanlega), fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, tradozonon, viloxazin.

Flogaveikilyf
Stiripentol, vigabatrin.

Sveppalyf
Lyf í flokki azola (t.d. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol).
Hugsanlega ætti að ráðleggja notkun annarra flogaveikilyfja hjá sjúklingum sem eru á meðferð með voriconazoli eða itraconazoli.

Andhistaminlyf
Terfenadin, loratadin.

Geðrofslyf
Olanzapin.

Berklalyf
Isoniazid.

Veirulyf
Proteasahemlar við HIV-sýkingu (t.d. ritonavir).

Karbóanhýdrasahemlar
Acetazolamíð.

Hjarta- og æðalyf
Verapamil, diltiazem.

Meltingarfæralyf
Cimetidin (hugsanlega), omeprazol.

Vöðvaslakandi lyf
Oxybutynin, dantrolen.

Blóðflögusamloðunarhemlar
Ticlopidin.

Aðrar milliverkanir
Greipaldinsafi, nicotinamíð (einungis í stórum skömmtum).

Lyf og annað sem getur aukið plasmabéttni virka umbrotsefnisins carbamazepin-10,11 epoxíðs
Vegna þess að aukin plasmabéttni carbamazepin-10,11 epoxíðs getur valdið aukaverkunum (t.d. sundli, syfju, ósamhæfingu hreyfinga og tvísýni) skal stilla skammta Tegretol og/eða hafa eftirlit með plasmabéttni þegar Tegretol er gefið samhliða eftirtöldum lyfjum:

Loxapin, quetiapin, primidon, progabid, valproinsýra, valnoctamíð og valpromin.

Lyf og annað sem getur lækkað plasmabéttni carbamazepins:
Nauðsynlegt getur verið að breyta skammti Tegretol við samhliðanotkun með eftirtöldum lyfjum:

Flogaveikilyf
Felbamat, metsuximid, oxcarbazepin, fenobarbital, fensuximid, fenytoin (til að koma í veg fyrir fenytoineitrun og of lága þéttni carbamazepins er ráðlagt að hafa eftirlit með plasmabéttni beggja lyfjanna) og fosfenytoin, primidon og hugsanlega einnig clonazepam.

Krabbameinslyf
Cisplatin, doxorubicin.

Berklalyf
Rifampicin.

Berkjuvíkkandi lyf og astmalyf
Teofyllin, aminofyllin.

Húðlyf
Isotretinoin.

Vörur/náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, Hypericum perforatum)

Dregið getur úr plasmabéttni Tegretol við samhliðanotkun jóhannesarjurtar vegna hvatandi áhrifa jóhannesarjurtar á ensím sem taka þátt í umbrotum lyfja. Ensímhvötunin getur varað í að minnsta kosti 1-2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.

Ef sjúklingurinn er þegar að nota jóhannesarjurt, skal hafa eftirlit með þéttni carbamazepins og hætta notkun jóhannesarjurtar.

Þéttni carbamazepins getur aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt og þarf því líklega að breyta Tegretol skömmtum.

Áhrif Tegretol á plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða

Carbamazepin getur lækkað plasmabéttni eða dregið úr og jafnvel komið í veg fyrir virkni tiltekinna lyfja. Nauðsynlegt getur verið að breyta skammti eftirfarandi lyfja í samræmi við klíníska þörf:

Verkjalyf, bólgueyðandi lyf

Buprenorfin, metadon, paracetamol (langtímameðferð með carbamazepini og paracetamóli (acetamínófen) getur valdið eiturverkunum á lifur), fenazon, tramadol.

Sýklalyf

Doxycyclin, rifabutin.

Segavarnarlyf

Segavarnarlyf til inntöku (warfarin, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).

Þunglyndislyf

Bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, clomipramin).

Lyf við uppköstum

Aprepitant.

Flogaveikilyf

Clobazam, clonazepam, etosuximid, felbamat, lamotrigin, eslicarbazepin, oxcarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproat, zonisamíð. Til að koma í veg fyrir fenytoineitrun og of lága þéttni carbamazepins er ráðlagt að hafa eftirlit með plasmabéttni beggja lyfjanna áður en carbamazepini er bætt við meðferðina. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um að plasmabéttni mefenytoins hafi hækkað.

Sveppalyf

Itraconazol, voriconazol. Hugsanlega ætti að ráðleggja notkun annarra flogaveikilyfja hjá sjúklingum sem eru á meðferð með voriconazoli eða itraconazoli.

Ormalyf

Praziquantel, albendazol.

Krabbameinslyf

Imatinib, cyclofosfamíð, lapatinib, temsirolimus.

Geðrofslyf

Clozapin, haloperidol og bromperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Veirulyf

Proteasahemlar við HIV-sýkingu (t.d. indinavir, ritonavir, saquinavir).

Kvíðastillandi lyf
Alprazolam, midazolam.

Berkjuvíkkandi lyf og astmalyf
Teofyllin.

Getnaðarvarnarlyf
Hormónar til getnaðarvarna (íhuga skal aðrar getnaðarvarnir).

Hjarta- og æðalyf
Kalsíumgangalokar (lyf í flokki dihydropyridins) t.d. felodipin, digoxin, simvastatín, atorvastatín, lovastatín, cerivastatín, ivabradin.

Barksterar
Barksterar (t.d. prednisolon, dexametason).

Lyf við rístruflunum
Tadalafil.

Ónæmisbælandi lyf
Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Skjaldkirtilslyf
Levotyroxin.

Aðrar milliverkanir við lyf
Lyf sem innihalda estrogen og/eða progesteron.

Samhliðanotkun sem krefst sérstakrar varúðar

Greint hefur verið frá því að samhliðanotkun carbamazepins og isoniazids auki eiturvekanir isoniazids á lifur.

Samhliðanotkun carbamazepins og lítúms eða metoclopramíðs annars vegar og carbamazepins og geðrofslyfja (haloperíðol, tíoríðazín) hins vegar getur valdið auknum aukaverkunum á taugakerfi (jafnvel við ráðlagða plasmabéttni hvað síðastnefndu samhliðanotkunina varðar).

Samhliðameðferð með Tegretol og sumum þvagræsilyfjum (hydroclortíazíð, furosemíð) getur valdið blóðnatríumlækkun með einkennum.

Carbamazepín getur verkað gegn áhrifum vöðvaslakandi lyfja sem eru ekki afskautandi (t.d. pancuroníum). Nauðsynlegt getur verið að stækka skammt þeirra og fylgjast skal náið með því hvort tauga- og vöðvablokkun sjúklingsins gengur hraðar til baka en gert var ráð fyrir.

Eins og önnur geðvirk lyf getur carbamazepín dregið úr áfengisþoli. Því er mælt með að sjúklingurinn neyti ekki áfengis.

Þegar carbamazepín er notað samhliða segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun (rivaroxaban, dabígatran, apíxaban og edoxaban) getur dregið úr plasmabéttni segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun, sem hefur hættu á segamyndun í för með sér. Því er ráðlagt að fylgjast reglulega með vísbindingum og einkennum segamyndunar þegar samhliðameðferð er nauðsynleg.

Víxlverkun við sermipróf

Carbamazepín getur valdið falsk jákvæðri þéttni perfenazíns í HPLC greiningu vegna víxlverkunar.

Carbamazepín og 10,11-epoxíð umbrotsefnið geta valdið falsk jákvæðri þéttni þríhringlaga þunglyndislyfja samkvæmt FPIA aðferðinni (fluorescence polarized immunoassay).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

- Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð þungaðra kvenna sem eru með flogaveiki.
- Ef kona sem notar Tegretol verður þunguð eða ef þörf er á að hefja meðferð með Tegretol á meðgöngu, skal leggja ítarlegt mat á ætlaðan ávinning af notkun lyfsins í ljósi hugsanlegrar áhættu, einkum á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu.
- Að svo miklu leyti sem unnt er skal nota Tegretol eitt sér handa konum á barneignaraldri, því tíðni meðfæddra vanskapana hjá börnum kvenna sem notuðu fleiri en eitt flogaveikilyf á meðgöngu, er meiri en hjá þeim sem fengu sömu lyf sem einlyfjameðferð. Hættan á vansköpun við notkun carbamazepins í fjölyfjameðferð getur verið mismunandi eftir því hvaða lyf voru notuð og getur verið meiri í lyfjasamsetningum sem innihalda valproat.
- Nota skal minnsta virkan skammt og mælt er með eftirliti með plasmabéttni. Halda skal plasmabéttinni við neðri mörk meðferðarbilsins, 4 til 12 mÍkróg/ml, að því tilskildu að stjórn á krömpum haldist. Rannsóknir hafa sýnt að hættan á vansköpun við notkun carbamazepins geti verið skammtaháð. Við skammta undir 400 mg á sólarhring var hættan á vansköpun minni en við stærri skammta af carbamazepini.
- Upplýsa skal sjúklinga um aukna hættu á vansköpun og gefa þeim kost á forburðarskimun.
- Á meðgöngunni má ekki rjúfa virka flogaveikimeðferð því versnun sjúkdómsins hefur skaðleg áhrif á bæði móður og fóstur.

Þekkt er að börnum flogaveikra mæðra er hættara við þroskatruflunum, þar með talið vansköpunum. Þótt ekki sé að finna afgerandi upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á carbamazepini sem einlyfjameðferð hefur verið greint frá þroskaröskunum og vansköpunum, þ.á m. klofnum hrygg og öðrum fæðingargöllum, t.d. göllum í höfuðkúpu og andliti, vansköpun hjarta og æðakerfis, neðanrás (hypospadias) og frávikum varðandi ýmsa líkamsstarfsemi, í tengslum við notkun Tegretol. Í skrá yfir þunganir í Norður-Ameríku var tíðni meiriháttar meðfæddra vanskapana, skilgreint sem frávik í líkamsbyggingu sem þarfnast skurðaðgerða, annarra inngripa eða er til lýta, sem greinist innan 12 vikna frá fæðingu, 3,0% (95% öryggisbil 2,1 til 4,2%) hjá konum sem voru á meðferð með carbamazepini einu sér á fyrsta þriðjungi meðgöngu og 1,1% (95% öryggisbil 0,35 til 2,5%) hjá þunguðum konum sem ekki höfðu verið á meðferð með flogaveikilyfi (hlutfallsleg áhætta 2,7 95% öryggisbil 1,1 til 7,0).

Eftirlit og fyrirbyggjandi ráðstafanir:

Þekkt er að fólínsýrskortur getur komið fram á meðgöngu. Greint hefur verið frá því að flogaveikilyf geti aukið fólínsýrskort. Þessi skortur getur hugsanlega stuðlað að aukinni tíðni meðfæddra vanskapana hjá börnum flogaveikra kvenna í meðferð með flogaveikilyfi. Því er ráðlegt að taka fólínsýru sem fæðubót fyrir meðgöngu og meðan á henni stendur.

Nýburinn:

Til að koma í veg fyrir blæðingartruflanir hjá barninu hefur jafnframt verið mælt með því að gefa móðurinni K₁-vítamín á síðustu vikum meðgöngu og einnig nýburanum.

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um krampaköst og/eða öndunarbælingu hjá nýbura, í tengslum við notkun móðurinnar á Tegretol eða öðrum flogaveikilyfjum. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um uppköst, niðurgang og/eða skerta fæðuneyslu hjá nýbura, í tengslum við notkun móðurinnar á Tegretol. Vera má að hér sé um að ræða fráhrarfseinkenni hjá nýburanum.

Konur á barneignaraldri og getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tegretol stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammt. Vegna ensímhvötunar getur Tegretol dregið úr virkni getnaðarvarna til inntöku sem innihalda estrógen og/eða prógesterón. Því á að ráðleggja konum á barneignaraldri að nota annars konar getnaðarvörn meðan á meðferð með Tegretol stendur.

Brjóstagjöf

Carbamazepin skilst út í brjóstamjólk (um 25-60% af plasmabéttni). Vega á ávinning af brjóstagjöf á móti óverulegri hættu á aukaverkunum á nýburann.

Konur með barn á brjósti mega nota carbamazepin með varúð og því skilyrði að fylgst sé með barninu með tilliti til mögulegra aukaverkana hjá því (t.d. mikillar syfju og húðofnæmisviðbragða). Komið hafa fram tilvik gallteppulifrarbólgu hjá nýburum sem voru útsettir fyrir carbamazepini á meðgöngunni og/eða við brjóstagið. Því skal hafa náð eftirlit með nýburum á brjósti hjá mæðrum á meðferð með carbamazepini hvað varðar sjúkdóma í lifur og galli.

Frjósemi

Örsjaldan hefur verið greint frá skertri frjósemi karla og/eða skertri sæðismyndun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tegretol getur vegna aukaverkana sinna (sundl, syfja, ósamhæfing hreyfinga, tvísýni, sjónstillingartruflanir og þokusjón) haft væg eða í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, einkum í upphafi meðferðar eða við breytingar á skömmtum. Sjúklingar skulu því gæta sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Einkum í upphafi meðferðar með Tegretol eða ef upphafsskammtur er of stór eða þegar um aldraða sjúklinga er að ræða geta ákveðnar tegundir aukaverkana verið mjög algengar, t.d. aukaverkanir á miðtaugakerfi (sundl, höfuðverkur, slingur, syfja, þreyta, tvísýni); meltingarfæraraskanir (ógleði, uppköst) og húðofnæmisviðbrögð.

Skammtaháðar aukaverkanir hverfa yfirleitt á fáeinum dögum, annaðhvort af sjálfu sér eða eftir að skammtur hefur verið minnkaður tímabundið. Aukaverkanir á miðtaugakerfi geta verið vísbending um hlutfallslega ofskömmtun eða verulegar sveiflur í plasmabéttni. Í slíkum tilvikum er ráðlegt að fylgjast með plasmabéttni.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkunarkerfinu. Innan líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<p>Blóð og eitlar Mjög algengar ($\geq 1/10$)</p> <p>Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)</p> <p>Tíðni ekki þekkt**</p>	<p>Hvítkornafæð.</p> <p>Blóðflagnafæð, rauðkyrningager.</p> <p>Hvítkornafjölgun, eitlastækkunar.</p> <p>Kyrningahrap, rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), blóðleysi, netfrumnadreyri (reticulocytosis), blóðlýsublóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anemia).</p> <p>Beinmergsbilun.</p>
<p>Ónæmiskerfi Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)</p>	<p>Síðkomin ofnæmisviðbrögð í mörgum líffærum með hita, útbrotum, æðabólgu, eitlastækkunum, eitlaæxlislíkum truflunum, liðverkjum, hvítkornafæð, rauðkyrningageri, lifrar- og miltisstækkun, óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum og gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome) (skemmdir og rýrnun á gallvegum innan lifrar). Um getur verið</p>

<p>Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)</p> <p>Tíðni ekki þekkt**</p>	<p>að ræða ýmsar samsetningar af þessu. Önnur líffæri geta líka orðið fyrir áhrifum (t.d. lungu, nýru, bris, hjartavöðvi og ristill).</p> <p>Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur, gammaglóbúlínlækkun.</p> <p>DRESS (lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum), sýking vegna endurvirkjunar herpesveiru 6 í mönnum.</p>
<p>Innkirtlar</p> <p>Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)</p> <p>Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)</p>	<p>Bjúgur, vökvasöfnun, þyngdaraukning. Blóðnatríumlækkun og lækkuð osmósupéttni í plasma vegna þvagskerðihormóns-líkrar verkunar, sem stöku sinnum veldur vatnseitrun með svefnhöfga, uppköstum, höfuðverk, ringli og taugarænum röskunum.</p> <p>Mjólkurflæði, konubrjóst á karlmanni.</p>
<p>Efnaskipti og næring</p> <p>Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)</p>	<p>Fólínsýruskortur, minnkuð matarlyst.</p> <p>Bráð ósamfelld porfýría, mislit porfýría, síðkomin húðporfýría.</p>
<p>Geðræn vandamál</p> <p>Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)</p>	<p>Ofskynjanir (ofsjónir eða ofheyrnir), þunglyndi, árásargjörn hegðun, æsingur, eirðarleysi, ringlun.</p> <p>Virkjun geðrofs.</p>
<p>Taugakerfi</p> <p>Mjög algengar (≥ 1/10)</p> <p>Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)</p> <p>Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)</p> <p>Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)</p> <p>Tíðni ekki þekkt**</p>	<p>Ósamhæfing hreyfinga, sundl, svefnhöfgi.</p> <p>Tvísýni, höfuðverkur, skert vitsmunastarfsemi.</p> <p>Óeðlilegar, ósjálfráðar hreyfingar (t.d. skjálfti, blakskjálfti (asterixis), trufluð vöðvaspenna, kippir), augntin.</p> <p>Hreyfingartregða, truflun á augnhreyfingum, taltruflanir (t.d. talerfiðleikar, þvoglumæli), fetu- og brettuástand (choreoathetosis), úttaugakvilli, dofi/náladofi, vöðvamáttleysi, lömunarsnertur.</p> <p>Illkynja sefunarheilkenni, bakteríulaus mengisbólga ásamt vöðvakrömpum og útlægri rauðkyrningafjölgun, truflun á bragðskyni.</p> <p>Meðvitundarleysi, minnisleysi.</p>
<p>Augu</p> <p>Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)</p>	<p>Sjónstillingartruflanir (t.d. þokusýn).</p>

Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Ógegnisæi augasteins, tárubólga.
Eyru og völundarhús Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Heyrnarraskanir, t.d. suð fyrir eyrum, ofurnæm heyrn, heyrnarskerðing, breyting á tónskynjun.
Hjarta Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Leiðnitruflanir í hjarta. Hjartsláttaróregla, gáttasleglarof með yfirliði, hægsláttur, hjartabilun, versnun kransæðasjúkdóms.
Æðar Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Háþrýstingur eða lágþrýstingur. Blóðrásarbilun, segarek (t.d. lungnasegarek), bláæðabólga með segareki.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Ofnæmi í lungum sem einkennist t.d. af hita, andþyngslum, millivefsbjúgbólgu í lungum eða lungnabólgu.
Meltingarfæri Mjög algengar ($\geq 1/10$) Algengar ($\geq 1/100$ til < 1/10) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til < 1/100) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) Tíðni ekki þekkt**	Uppköst, ógleði. Munnþurrkur, lystarleysi. Niðurgangur eða hægðatregða. Kviðverkir. Brisbólga, tungubólga, munnbólga. Ristilbólga.
Lifur og gall Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Lifrabólga vegna gallteppu eða bólgu í lifrarfrumum eða lifrabólga af blandaðri gerð, gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome), gula. Lifrabilun, hnúðalifrabólga.
Húð og undirhúð Mjög algengar ($\geq 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til < 1/100) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)	Ofsakláði sem getur verið alvarlegur, húðofnæmisviðbrögð. Skindflagningsbólga. Rauðir úlfar, kláði. Stevens-Johnson heilkenni*, drep í húðþekju, ljósnæmi, regnbogaroðasótt, rósahnútar, breytingar á litarefnum í húð, purpuri,

Tíðni ekki þekkt**	Þrymlabólur, aukin svitamyndun, aukinn hárvöxtur, hárlós. Graftarbóluroði (AGEP), hornlagsskæningur (lichenoid keratosis), naglmissir.
Stoðkerfi og bandvefur Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) Tíðni ekki þekkt**	Vöðvamáttleysi. Truflanir á efnaskiptum beina (lækkuð plasmabéttni kalsíums og 25-hydroxy-kolekalsiferols) sem leiðir til beinmeyru/beingisnunar, liðverkir, vöðvaverkir, vöðvakrampar. Beinbrot.
Nýru og þvaggfæri Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Millilífesnýrnabólga, nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi (t.d. albúmín í þvagi, blóð í þvagi, minnkuð þvaggmyndun og aukið þvaggfæni í blóði/aukið köfnunarefni í blóði), þvaggteppa, tíð þvagliát.
Æxlunarfæri og brjóst Mjög algengar ($\geq 1/10$) Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðatruflanir, tíðahringur án egglos vegna hækkunar SHBG og minna estradiols í blóði. Skert kyngeta/ristruflanir, óeðlileg sæðismyndun (fækkun sæðisfrumna og/eða skertur hreyfanleiki sæðisfrumna).
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Preyta.
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar ($\geq 1/10$) Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) Tíðni ekki þekkt**	Hækkuð plasmabéttni homocysteins. Hækkað gamma-GT (vegna lifrarendimörvunar) sem hefur venjulega ekki klínískra þýðingu. Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði. Hækkaðir transaminasar. Hækkaður augnþrýstingur, hækkað kólesteról í blóði, hækkað HDL, hækkaðir þrigglýseríðar í blóði. Óeðlilegar niðurstöður úr skjaldkirtilsrannsóknum: Lækkað L-tyroxin (óbundið tyroxin, tyroxin, þríjóðtyronin) og aukið TSH í blóði, venjulega án klínískra einkenna, blóðprolactinhækkun. Minnkuð beinþéttni.
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar Tíðni ekki þekkt	Dettni (tengist aukaverkunum af völdum Tegretol meðferðar; ósamhæfðar hreyfingar,

*Einnig tilkynnt sem mjög sjaldgæf aukaverkun í sumum Asúlöndum, sjá einnig kafla 4.4.

**Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni, beinrýrnun, beinþynningu og beinbrotum hjá sjúklingum á langtímameðferð með carbamazepini. Ástæða þess að carbamazepin hefur áhrif á efnaskipti beina er ekki þekkt.

Erfðamerki tengjast í auknum mæli framkomu aukaverkana á húð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld (DRESS), graftarbóluroða (AGEP) og dröfnuörðuútbrotum. Hjá japönskum og evrópskum sjúklingum hefur verið greint frá þessum viðbrögðum í tengslum við notkun carbamazepins og þess að HLA-A*3101 samsætan sé til staðar. Sýnt hefur verið fram á að annað merki, HLA-B*1502, hafi sterk tengsl við Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju hjá einstaklingum af Han-kínverskum, taíenskum og ákveðnum öðrum asískum uppruna (sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Gerð, tíðni og alvarleiki aukaverkana sem komið hafa fram hjá börnum er ekki öðruvísi en greint hefur verið frá hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Einkenni ofskömmtnunar koma yfirleitt fram í miðtaugakerfi, hjarta- og æðakerfi, öndunarferum og sem aukaverkanir sem tilgreindar eru í kafla 4.8.

Miðtaugakerfi

Miðtaugakerfisbæling; ringlun, skert meðvitund, svefnhöfgi, æsingur, ofskynjanir, dá, þokusjón, þvoglumæli, taltruflanir, augntin, ósamhæfðar hreyfingar, hreyfitruflun, ofviðbrögð í upphafi, síðar vanviðbrögð; krampar, skynhreyfitruflanir, vöðvakrampi, lágur líkamshiti, ljósopsvíkkun.

Öndunarfæri

Öndunarbæling, lungnabjúgur.

Hjarta- og æðakerfi

Hraðtaktur, lágþrýstingur, stundum háþrýstingur, leiðnitruflanir með lengingu á QRS-mynd; yfirlið í tengslum við hjartastopp.

Meltingarfæri

Uppköst, seinkuð magatæming, skertar þarmahreyfingar.

Stoðkerfi og bandvefur

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum rákvöðvalýsu í tengslum við carbamazepineitrun.

Nýrnastarfsemi

Þvagteppa, minnkuð þvagmyndun, þvagþurrð, vökvasöfnun, vatnseitrun vegna áhrifa carbamazepins sem líkjast áhrifum þvagskerðihormóns.

Rannsóknaniðurstöður:

Blóðnatríumlækkun, hugsanlega efnaskiptablóðsýring, hugsanlega blóðsykurshækkun, hækkun vöðva- kreatinfosfokínasa.

Meðferð

Ekkert sértækt móteitur er til.

Meðferð skal í upphafi miðast við klínískt ástand sjúklings; innlögn á sjúkrahús. Mæla skal plasma- þéttni til að staðfesta carbamazepineitrun og til að meta umfang ofskömmtnar.

Magatæming, magaskolun og gjöf lyfjakola.

Seinkun á magatæmingu getur valdið seinkun frásogs, sem getur valdið því að einkenni komi upp að nýju eftir að þau hafa hjaðnað.

Stuðningsmeðferð í gjörgæslu þar sem fylgst er með hjartastarfsemi og þess gætt að leiðrétta ójafnvægi í saltbúskap.

Sérstakar ráðleggingar

Mælt hefur verið með blóðsýun með kolum. Blóðskilun er áhrifarík meðferð við ofskömmtnun carbamazepins.

Vegna seinkunar á frásogi má búast við að einkenni taki sig upp að nýju og versni á 2. og 3. degi frá ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, karboxamíðafleiður; ATC flokkur: N03AF01.

Dibenzazepinafleiða.

Verkunarvið lyfsins gegn flogaveiki er eftirfarandi: Staðflog (einföld og flókin) með eða án síðkominna alfloga; krampaalflog og blönduð flog af þessum gerðum.

Í klínískum rannsóknum á Tegretol sem einlyfjameðferð handa flogaveikisjúklingum, einkum börnum og unglíngum, hefur verið greint frá auknum geðrænum verkunum, þar með talið jákvæðum áhrifum á einkenni kvíða og þunglyndis, jafnframt því sem dregið hefur úr skapstyggð og árásgirni.

Hvað varðar skilvitlega getu og skynhreyfigetu hefur í sumum rannsóknum verið greint frá tvíráðum eða neikvæðum áhrifum, sem einnig eru háð gefnum skammti. Í öðrum rannsóknum hefur orðið vart við jákvæð áhrif á einbeitingarhæfni, skilvitlega getu/minni.

Sem taugalyf hefur Tegretol klínísk áhrif á ýmsar taugaraskanir og til dæmis kemur það í veg fyrir verkjaköst við sjálfvakta og síðkomna vangahvot. Að auki er það notað til að lina taugaverki við ýmsa sjúkdóma, þar með talið mænuvisnun (tabes dorsalis), dofa/náladofa eftir áverka og taugahvot í kjölfar herpressýkingar. Við fráhrarfsheilkenni áfengissýki hækkar það lækkaðan krampaþröskuld og dregur úr fráhrarfsseinkennum (t.d. ofurörvun, skjálfti, gangraskanir). Við þvaghlauptssýki vegna taugaskemmda (diabetes insipidus centralis) dregur Tegretol úr þvagmagni og þorstatilfinningu.

Sýnt hefur verið fram á verkun Tegretol sem geðlyfs, en það hefur klínísk áhrif á lyndisraskanir, þ.e. til meðferðar við bráðri geðhæð jafnt sem viðhaldsmeðferð við geðhvarfasýki, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða samhliða geðrofslyfjum, þunglyndislyfjum eða litíum, samhliða öðrum lyfjum til meðferðar við æsingi í geðhvarfaklofa og æsingi í geðhæð, sem og í hröðum lotubundnum köstum.

Verkunarháttur carbamazepins, virka innihaldsefnisins í Tegretol, hefur aðeins verið skýrður að hluta. Carbamazepin kemur jafnvægi á yfirörvaðar taugafrumuhimnur, hamlar endurteknum taugaboðum og dregur úr útbreiðslu taugaboða yfir taugamót. Hugsanlegt er að aðalverkunarhátturinn sé notkunar- og spennuháð hömlun natríumgangna þar sem komið er í veg fyrir endurtekna afhleðslu natríumháðrar boðspennu í afskautuðum taugafrumum.

Vera má að verkun gegn flogaveiki stafi fyrst og fremst af minni losun glutamats og meira jafnvægi í taugafrumuhimnum, en hugsanlegt er að bæling á umbrotum dopamins og noradrenalins sé skýring á verkun carbamazepins gegn geðhæð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Carbamazepin frásogast næstum að fullu, en tiltölulega hægt. Eftir stakan skammt af mixtúru, dreifu næst hámarksþéttni í plasma innan 2 klst.

Fæðuneysla hefur engin teljanleg áhrif á hraða og umfang frásogs.

Plasmaþéttni carbamazepins nær jafnvægi á um það bil 1-2 vikum, eftir því hver einstaklingsbundin eigin örvun carbamazepins og aðfengin örvun annarra ensímörvandi lyfja er, sem og því hvernig staðan var fyrir meðferð auk meðferðarlengdar.

Dreifing

Próteinbinding carbamazepins í sermi er 70-80%. Þéttni óbreytts efnis í heila- og mænuvökva og munnvatni endurspeglar þann hluta sem ekki er bundinn próteinum í plasma (20-30%). Þéttni í brjóstamjólki hefur reynst jafngilda 25-60% samsvarandi plasmagilda.

Carbamazepin fer yfir fylgju.

Að því gefnu að carbamazepin frásogist að fullu, er dreifingarrúmmál á bilinu 0,8 til 1,9 l/kg.

Umbrot

Carbamazepin umbrotnar í lifrinni og epoxíðumbrot eru mikilvægasta umbrotaleiðin, sem leiðir til myndunar 10,11-transdiolafleiðu og glucuronsamtengingar hennar, sem eru helstu umbrotsefnin. Cytokrom P450 3A4 hefur reynst vera það isoensím sem leiðir til myndunar carbamazepin-10,11-epoxíðs úr carbamazepini. Komið hefur í ljós að ensímið epoxíð hýdralasi frymisagnar í mönnum (human microsomal epoxide hydrolase) ber ábyrgð á myndun 10,11-transdíól afleiðu úr carbamazepin-10,11 epoxíði. 9-hýdroxý-metýl-10-carbamoylacridan er minni háttar umbrotsefni sem tengist þessu ferli. Eftir stakan skammt carbamazepins til inntöku endurheimtast um 30% í þvagi sem lokaafurðir epoxíðferlisins. Aðrar mikilvægar umbrotaleiðir carbamazepins gefa ýmis einhýdroxýtengd efni, sem og N-glucuronsamtengingar carbamazepins sem myndast fyrir tilstilli UGT2B7.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs óbreytts carbamazepins er að meðaltali 36 klst. eftir inntöku staks skammts, en er ekki nema 16-24 klst. eftir endurtekna skömmtun (sjálfsörvun mono-oxygenaserkerfisins í lifur) eftir því hversu lengi meðferðin stendur. Hjá sjúklingum sem nota einnig önnur lifrar-ensímörvandi lyf (t.d. fenytoin, fenemal) hefur helmingunartíminn reynst vera að meðaltali 9-10 klst.

Helmingunartími 10,11-epoxíðumbrotsefnisins í plasma er að meðaltali um 6 klst. eftir stakan skammt til inntöku af sjálfu epoxíðinu.

Eftir inntöku staks 400 mg skammts af carbamazepini skiljast 72% út í þvagi og 28% í hægðum. Um það bil 2% af gefnum skammti endurheimtast í þvagi sem óbreytt efni og um 1% sem lyfjafræðilega virka 10,11-epoxíðumbrotsefnið.

Sérstakir sjúklingahópar

Plasmabéttni carbamazepins við jafnvægi, innan ráðlagðra skammta, er mjög breytileg frá einum einstaklingi til annars. Hjá flestum sjúklingum er hún á bilinu 4-12 míkróg/ml sem jafngildir 17-50 míkrómólum/l. Béttni carbamazepin-10,11-epoxíðs (lyfjafræðilega virka umbrotsefnisins): um 30% af þéttni carbamazepins.

Börn

Vegna aukins brotthvarfs carbamazepins getur verið að börn þurfi stærri skammta af carbamazepini (í mg/kg) en fullorðnir.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engar vísbendingar eru um að lyfjahvörf carbamazepins séu önnur hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri fullorðnum.

Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar varðandi lyfjahvörf carbamazepins hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum (eftir staka og endurtekna skammta), eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Hjá kvenrottum, sem hafa verið meðhöndlaðar með carbamazepini í 2 ár, hefur sést aukin tíðni lifrar-krabbameins og góðkynja æxli í eistum hjá karlrottum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Eiturverkanir á erfðæfni

Í ýmsum hefðbundnum rannsóknum á stökkbreytingum hjá bakteríum og spendýrum hefur carbamazepin ekki reynst hafa eiturverkanir á erfðæfni.

Eiturverkanir á æxlun

Samanteknar upplýsingar úr ýmsum dýrarrannsóknum hjá músum, rottum og kanínum sýna að carbamazepin hefur engin eða minniháttar vansköpunarvaldandi áhrif í klínískum skömmtum. Hins vegar voru dýrarránsóknirnar ekki fullnægjandi til að útiloka vansköpunarvaldandi áhrif af völdum carbamazepins. Í rannsókn á æxlun hjá rottum dró úr þyngdaraukningu hjá ungum á spena við 192 mg/kg/sólarhring skammta hjá móðurinni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristölluð sellulósa

Natríum karmellósa

Karamellubragðefni 52929A

Metýlparahýdroxýbensóat (E218)

Própýlenglýkól

Própýlparahýdroxýbensóat (E216)

Sorbinsýra

Sorbitóllausn (E420)

Hreinsað vatn

Macrogolstearat

Sakkarínnatríum

Hýdroxýethylsellulósa

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn þekktur.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glerglas.

Pakkningastærð: 300 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Healthcare A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/121/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. maí 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. apríl 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

15. febrúar 2021.