

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tegretol 100 mg tabletti
Tegretol 200 mg tabletti
Tegretol Retard 200 mg depottabletti
Tegretol Retard 400 mg depottabletti
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.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sorbitoli
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 menetysKarbamatsepiinista ei yleensä ole hyötyä poissaolokohtausten (petit mal) eikä myokloonisten kohtausten hoidossa (ks. kohta 4.4).
- Maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä (bipolaarisessa) sairaudessa.
- Alkoholien 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 nesteen 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 b.i.d., oraalisuspensiota t.i.d.).

Lääkeaineinteraktoista 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.

Lapset.

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 muutamana ensimmäisen hoitopäivän aikana esim. 1200 mg:aan vuorokaudessa jaettuna kolmeen osa-annokseen. Hoidettaessa vaikeita vieroitusoireita karbamatsepiini tulisi aluksi kombinoida sedatiivis-hypnoottisiin lääkkeisiin (esim. klometiatsoli, 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 maniaivaiheen 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 luuytimen 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, karbamatsepiiniin 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 riittävää 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 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 yliherkkyyssyndrooman 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

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).

Karbamatsepiiniin ja okskarbamatsepiiniin välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä noin 25-30 %:lla potilaista. Yleensä jos yliherkkyysreaktioita muistuttavia merkkejä tai oireita esiintyy, karbamatsepiiniin anto pitää keskeyttää heti.

Kohtaukset

Karbamatsepiinia 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 ureatyyppipitoisuuden 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, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten 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.

Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Karbamatsepiini lisää sikiön kehityshäiriöiden vaaraa, kun sitä on annettu raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6). Karbamatsepiinia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, mikäli mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

Raskaudenaikaisen karbamatsepiinin käyttöön liittyvistä, sikiöön kohdistuvan teratogeenisuuden riskeistä (ks. kohta 4.6) pitää antaa asianmukaiset tiedot sekä kaikille raskaana oleville naisille että naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä karbamatsepiinihoidon aikana ja 2 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. alla ”Endokrinologiset vaikutukset” sekä kohdat 4.5 ja 4.6).

Endokrinologiset vaikutukset

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ja karbamatsepiinia samanaikaisesti käytävillä 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 ”Raskauden ehkäisy naisille, 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.

Tegretol-oraalisuspensio sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä. 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).

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 metabolianopeutta 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. huimauksen tunnetta, uneliaisuutta, ataksiaa, kaksoiskuvia), 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: loratadiini, terfenadiini

Tuberkuloosilääkkeet: isoniatsidi

Viruslääkkeet: proteaasinestäjät HIV-hoidossa (esim. ritonaviiri)

Hiilihappoanhydraasin estäjät: asetatsoliamidi

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: diltiatseemi, verapamiili

Ruoansulatuskanavan lääkkeet: mahdollisesti simetidiini, omepratsoli

Lihaskiirettäjät: oksibutyriini, dantroleeni

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: tiklopidiini

Muut yhteisvaikutukset: greippimehu, nikotiiniamidi (vain suurilla annoksilla)

Lääkeaineet, jotka voivat suurentaa aktiivisen metaboliitin, karbamatsepiini-10,11-epoksidin, plasmapitoisuutta

Koska kohonneista plasman karbamatsepiini-10,11-epoksiditasoista voi aiheutua haittavaikutuksia (esim. huimaus, uneliaisuus, ataksia, kaksoiskuvat), karbamatsepiiniannos tulee sovittaa vastaavasti ja/tai plasmapitoisuuksia tarkkailla samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Loksapiini, ketiapiini, primidoni, progabidi, valproaattihappo, valnoktamidi ja valpromidi.

Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsepiinipitoisuutta

Karbamatsepiiniannosta voi joutua tarkistamaan samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Epilepsialääkkeet: felbamaatti*, metsuksimidi, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fensuksimidi, fenytoiini (fenytoiinimyrkytyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsepiinipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoiinipitoisuus tulisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsepiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoiinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsepiinin vaikutuksesta. Fenytoiiniin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsepiinipitoisuutta.

Fenytoiinimyrkytyksen tai terapeuttista tehoa alempien plasman karbamatsepiinipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden plasmapitoisuutta tarkkaillaan annostitrauksen aikana, ja annos sovitetään 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 karbamatsepiinipitoisuutta samalla kun karbamatsepiiniepoksidin pitoisuus voi suureta ja felbamaatin pitoisuus 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: klobatsepiini, 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 terapeuttista 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 mefenytoiinipitoisuuksien 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.

Psykenlääkkeet: 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 ehkäisymenetelmiä pitää harkita; ks. kohdat 4.4 ”Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi”, ”Endokrinologiset vaikutukset” ja 4.6).

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: kalsiumkanavan salpaaajat (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 levetirasetaamin 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

Epilepsia ja epilepsialääkkeiden riskit:

- Raskaana olevien naisten hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.
- Ferttilissä iässä oleville naisille epilepsialääkkeitä pitää määrätä monoterapiana, mikäli mahdollista, koska synnynnäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys epilepsialääkkeiden yhdistelmähoitoa saaneiden äitien jälkeläisillä on suurempi kuin niillä jälkeläisillä, joiden äitejä on hoidettu jollakin näistä lääkkeistä monoterapiana. Yhdistelmähoidossa karbamatsepiinialtistuksen aiheuttamien epämuodostumien riski vaihtelee riippuen käytetyistä lääkkeistä ja saattaa olla korkeampi jos yhdistelmähoidossa käytetään valproaattia.
- On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä epämuodostumien yleisyys on 2-3 kertaa suurempi kuin yleensä. Useimmin ilmoitettuja epämuodostumia ovat huulihalkiot, kardiovaskulaariset epämuodostumat sekä neuraaliputken poikkeamat.
- Epilepsialääkitystä ei pidä keskeyttää äkillisesti, koska sairauden paheneminen on haitallista äidille ja lapselle.

Karbamatsepiiniin liittyvä riski:

- Eläinkokeissa karbamatsepiinilla on todettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).
- Kirjallisuudessa esitettyjen raporttien perusteella on mahdollista, että karbamatsepiini, kuten muutkin tärkeimmät epilepsialääkkeet, lisää kehityshäiriöiden vaaraa, vaikkakin kontrolloituihin monoterapiatutkimuksiin perustuva kattava näyttö puuttuu. Karbamatsepiinin käytön yhteydessä on raportoitu kehityshäiriöitä ja epämuodostumia, mukaan lukien spina bifida, ja myös muita synnynnäisiä epämuodostumia, esim. kallon ja kasvoihin liittyviä puutoksia, kardiovaskulaarisia epämuodostumia, hypospadiaa ja eri elinjärjestelmien epämuodostumia. Pohjois-Amerikan raskausrekisterin tietojen perusteella merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia (rakenteelliset poikkeavuudet, joilla oli kirurgista, lääketieteellistä tai kosmeettista merkitystä) on diagnosoitu 12 viikon kuluessa synnytyksestä 3,0 %:lla (95 % luottamusväli 2,1-4,2%) karbamatsepiinimonoterapialle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneista äideistä ja 1,1 %:lla (95 % luottamusväli 0,35-

2,5%) äideistä, jotka eivät käyttäneet epilepsialääkkeitä (suhteellinen riski 2,7 95% luottamusväli 1,1-7,0).

- Jos karbamatsepiinia saavat naiset tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta, tai jos hoidon tarve ilmenee raskauden aikana, lääkityksen edut tulee punnita tarkkaan mahdollisiin riskeihin nähden, etenkin raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.
- Hoidossa käytetään pienintä mahdollista annosta ja plasman karbamatsepiinipitoisuuksien tarkkailua suositetaan. Plasman karbamatsepiinipitoisuutta voidaan pitää lähellä terapeutin hoitotason (4-12 µg/ml) alarajaa, mikäli kouristukset pysyvät hallinnassa. On olemassa viitteitä, että karbamatsepiinin käyttöön liittyvien epämuodostumien riski saattaa olla annosriippuvaista: alle 400 mg:n vuorokausiannoksilla epämuodostumien esiintyvyys oli vähäisempää kuin korkeammilla karbamatsepiiniannoksilla.
- Potilaille tulisi kertoa, että epämuodostumien riski mahdollisesti kasvaa karbamatsepiinihoidon aikana, ja antaa heille mahdollisuus raskaudenaikaiseen seulontaan.

Tarkkailu ja ehkäisy

Foolihapon puutosta tiedetään esiintyvän raskauden aikana. Epilepsialäkkeiden on raportoitu pahentavan tätä puutostilaa, joka saattaa osaltaan lisätä synnyntäisten vajavuuksien esiintymistä lääkettä saaneiden, epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä. Tästä syystä suositetaan foolihappotäydennystä ennen raskautta ja sen aikana.

Vastasyntyneet

Jälkeläisten vuoto-ongelmien ehkäisemiseksi on suositeltu myös K₁-vitamiinia käytettäväksi raskauden viimeisten viikkojen aikana ja annettavaksi vastasyntyneelle.

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.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä karbamatsepiinihoidon aikana ja 2 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Entsyymi-induktiosta johtuen karbamatsepiini saattaa heikentää suun kautta otettavien, estrogeenia tai progesteronia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa. Siksi, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää vaihtoehtoisia tai täydentäviä ehkäisymenetelmiä karbamatsepiinihoidon aikana (ks. myös kohdassa 4.4 ”Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi” ja ”Endokrinologiset vaikutukset” sekä kohta 4.5).

Imetus

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 koneiden käyttökykyyn

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 useimmat esiintyvät haittavaikutukset ovat listassa ensimmäisinä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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, paksusuoleessa)
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 intermittoiva porfyria ja porphyria variegata) ei-akuutti porfyria (porphyria cutanea tarda)
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:	epänormaality 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 yliherkkyysoireyhtymä, joille tyypillisiä oireita ovat kuume, hengenahdistus, pneumoniitti tai pneumonia
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	kuiva suu
Melko harvinainen t:	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); valoherkkyysoireyhtymä, 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), johtaen osteomalasiaan/osteoporoosiin; artralgia, lihaskipu tai lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin harvinainen:	tubulointerstiaalinen 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, epänormaalispermatogeneesi (vähentynyt sperman 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 merkittävää
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 karbamatsepiinin käyttöön ja HLA-A*3101-alleelin kantajuuteen. Toisen geneettisen markkerin, HLA-B*1502-alleelin on osoitettu vahvasti liittyvän SJS- ja TEN-oireyhtymiin han-kiinalaista, thaimaalista 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

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

Iho ja ihonalainen kudos

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis eli AGEP), likenoidinen dermatiitti, kynsituho.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Pitkään karbamatsepiinia 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 hieillä 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 partiaalisiin 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 kouristuskyvyn ja lievittää vieroitusoireita (esim. yliärtyneisyyttä, vapinaa, horjuvaa kävelyä); vesitystaudissa (diabetes insipidus centralis) karbamatsepiini vähentää virtsamääriä ja lievittää janon tunnetta.

Karbamatsepiinin psykotrooppinen vaikutus tulee esiin affektiivisissä häiriöissä, kuten akuutin manian hoidossa ja ylläpitohoitona (maanis-depressiivisissä) bipolaarisissa affektiivisissä häiriöissä joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona 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. Fluktuaatioindeksissä ei ole havaittavissa muutosta, mutta sen sijaan maksimi- ja minimipitoisuudet vakaassa tilassa ovat lievästi pienemmät kuin tabletteja käytettäessä. Aina 300 mg:n annoksiin 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.

Potilaat, joilla on 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-kliniisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karbamatsepiinin epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia ei ole voitu kuitenkaan sulkea pois riittämättömien eläinkokeiden perusteella.

Peräsuoleen rajoittuva toksisuus

Kaniineille peräsuolen kautta kerran päivässä kahden viikon ajan annosteltujen karbamatsepiiniperäpuikkojen paikallinen siedettävyyden ei eronnut kontrolliryhmän eläimistä, jotka saivat lumelääkettä.

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.

Päällyste: Risinomakrogoli, hypromelloosi, keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172), talkki, titaanidioksidi (E 171).

Oraalisuspensio

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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 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, läpipainopakkaus)

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

400 mg depottabletit: 200 tablettia (PVC/PVDC/PE / Alu -kalvo, läpipainopakkaukset)
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 NUMERO

Tegretol 100 mg: 10458
Tegretol 200 mg: 10549
Tegretol retard 200 mg: 9684
Tegretol retard 400 mg: 9685
Tegretol 20 mg/ml: 7758

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tegretol
100 mg: 24.4.1991 / 23.10.2002 / 26.2.2007
200 mg: 16.10.1991 / 23.10.2002 / 26.2.2007
Tegretol retard
15.6.1988 / 23.10.2002 / 26.2.2007
Tegretol oraalisuspensio
11.4.1979 / 23.10.2002 / 26.2.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.3.2018