

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neurotol slow 100 mg tabletti
Neurotol slow 200 mg tabletti
Neurotol slow 300 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää karbamatsepiinia 100 mg, 200 mg tai 300 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosi (14,25 mg/100 mg tabletti, 28,5 mg/200 mg tabletti tai 42,75 mg/300 mg tabletti).

Risiiniöljy (16,9 mg/100 mg tabletti, 33,8 mg/200 mg tabletti tai 50,7 mg/300 mg tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Neurotol slow 100 mg

Tabletti. Valkoinen, pyöreä, kupera, päällystämätön, jakourteellinen tabletti, Ø 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Neurotol slow 200 mg

Tabletti. Valkoinen, pyöreä, kupera, päällystämätön, jakourteellinen tabletti, Ø 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Neurotol slow 300 mg

Tabletti. Valkoinen, pyöreä, tasainen, päällystämätön, jakourteellinen tabletti, Ø 13 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

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

Maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä (bipolaarisessa) sairaudessa.

Alkoholin vieroitusoireet.

Trigeminusneuralgia.

Kivulias diabeettinen neuropatia.

Kehitysvammaisilla lapsilla esiintyvät levottomuustilat.

Käyttörajoitus: Valmistetta saa käyttää indikaatiolla maanis-depressiivisen sairauden maaninen vaihe vain psykiatrian erikoislääkäreiden määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon sekä psykiatrisissa sairaaloissa ja mielenterveystoimistoissa sekä näiden valvomassa avohoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Epilepsia

Mikäli mahdollista, karbamatsepiinia tulisi käyttää monoterapiana.

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

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

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

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 1 600 mg tai 2 000 mg vuorokaudessa olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

4-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille suositetaan alkuannokseksi 20–60 mg vuorokaudessa, ja annosta suurennetaan 20–60mg: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

1–5-vuotiaat: 200–400mg/vrk

6–10-vuotiaat: 400–600 mg/vrk

11–15-vuotiaat: 600–1 000 mg/vrk

Joustavimmin annostelu onnistuu 100 mg:n tableteilla. Saatavilla voi olla myös muita lapsille soveltuvia lääkemuoja.

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 tulee vähitellen suurentaa, kunnes analgeettinen vaikutus saavutetaan. Yleensä 600–800 mg/vrk jaettuna 3–4 osa-annokseksi on riittävä annos. Sitten annosta tulee pienentää asteittain pienimpään mahdolliseen ylläpitoannokseen. Iäkkäille suositetaan aluksi 100 mg:aa kahdesti vuorokaudessa. Korkein suositeltu annos on 1200 mg/vrk. Kun kivunlievitys on saavutettu, lääkehoito pyritään lopettamaan asteittain, kunnes potilas saa uuden kohtauksen.

Alkoholin vieroitusoireet

Keskimääräinen annos on 600 mg vuorokaudessa (annettuna kolmena osa-annoksena). Vaikeissa tapauksissa annosta voidaan suurentaa muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana esim. 1 200 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

400–1 600 mg vuorokaudessa (tavallisesti 400–600 mg vuorokaudessa) jaettuna 2–3 osa-annokseen. Akuutin maniavaiheen 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).

Erytisryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Karbamatsepiinin farmakokinetiikasta potilailta, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole saatavilla tietoa.

Antotapa

Neurotol slow -tabletit voidaan ottaa aterian aikana, sen jälkeen tai aterioiden välillä nesteen kera. Neurotol slow -tabletit on nieltävä nesteen kera kokonaisina tai jaettuina niitä kuitenkaan pureskelematta tai murskaamatta. Neurotol slow -tablettien ominaisuuksien (hidas, tasainen lääkeaineen vapautuminen) ansiosta niitä voidaan käyttää kahdesti päivässä annosteltuina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai sille rakenteellisesti sukua oleville aineille (esim. trisykliset depressiolääkkeet) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Eteis-kammiojohtumisen häiriöt.
- Hepaattinen porfyria (esim. akuutti intermittoiva porfyria, *porphyria variegata*, *porphyria cutanea tarda*).
- Anamneesissa oleva luuytimen depressio.
- Samanaikaista käyttöä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbamatsepiinia tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa. Varovaisuutta on noudatettava karbamatsepiinin määräämisessä potilaille, joilla on ollut sydämen, maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä, muiden lääkeaineiden aiheuttamia hematologisia haittavaikutuksia tai joilla karbamatsepiinihoito on aikaisemmin jouduttu keskeyttämään. Tällöin karbamatsepiinia tulee määrätä vain kriittisen hyöty/riski-arvioinnin ja tarkan lääketieteellisen tutkimuksen jälkeen.

Maksan ja munuaisten toiminta

Maksan ja munuaisten toimintakokeet pitää tehdä ennen hoidon aloitusta, ja näiden elinten toimintaa tulee seurata hoidon aikana varsinkin iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joilla on ollut maksasairaus. Karbamatsepiinihoito tulee keskeyttää välittömästi, jos potilaalla ilmenee maksan toimintahäiriön merkkejä tai oireita tai potilaalle puhkeaa aktiivinen maksasairaus. Täydellistä virtsakoetta ja veren ureatyypipitoisuuden määrittämistä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana suositellaan.

Hematologiset vaikutukset

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

Ohimenevää tai pysyvää verihiutaleiden 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. Tästä huolimatta täydellinen verenkuvaa (mukaan lukien verihiutaleet, retikulosyytit ja seerumin rauta) on tutkittava ennen hoitoa ja säännöllisin väliajoin hoidon aloittamisen jälkeen.

Mikäli karbamatsepiinihoidon aikana havaitaan matalia tai selvästi pienentyneitä valkosolu- tai verihiutalepitoisuuksia, 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 on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin, mikäli kuumeilua, kurkkukipua, ihottumaa, verenpurkauksia, herkästi syntyviä haavoja tai suun limakalvon verenvuotoa ilmaantuu.

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. Noin 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 ja ”Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille”). Jos testituloksella on positiivinen, karbamatsepiinin 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 karbamatsepiinin 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 yliherkkyysyndrooman tai ei-vakavan ihottuman (näppyläinen ihottuma) riskiä.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Jos HLA-B*1502-alleelin esiintymistä testataan, suositellaan käytettäväksi korkearesoluutioista ”HLAB*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).

Karbatsepiiniin ja muiden aromaattisten epilepsialääkkeiden (fenytoiini, lamotrigiini, okskarbatsepiini ja fenobarbitaali) välillä on havaittu ristiylherkkyyttä. Karbatsepiiniin ja okskarbatsepiiniin välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä noin 25–30 %:lla potilaista. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on saanut ihoreaktion yhdestä tähän lääkeryhmään kuuluvasta lääkkeestä. Yleensä jos yliherkkyysoireita muistuttavia merkkejä tai oireita esiintyy, karbatsepiinin anto pitää keskeyttää heti.

Kohtaukset

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

Psykiatriset vaikutukset

On otettava huomioon, että karbatsepiini voi aktivoida piilevän psykoosin ja aiheuttaa iäkkäillä potilailla sekavuutta ja tai agitaatiota.

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois karbatsepiinin 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.

Hyponatremia

Karbatsepiini-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 karbatsepiinihoidon 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

Karbatsepiini 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

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

Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaudenaikaisen karbatsepiinin 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 karbatsepiinihoidon aikana ja 2 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. alla ”Endokrinologiset vaikutukset” sekä kohdat 4.5 ja 4.6).

Endokrinologiset vaikutukset

Entsyymi-induktiosta johtuen karbatsepiini voi heikentää estrogeeniä ja/tai progesteronia

sisältävien valmisteiden terapeuttista tehoa (esim. ehkäisytehon puuttuminen) . Tämän vuoksi hedelmällisessä iässä olevia naisia tulisi neuvoa harkitsemaan vaihtoehtoisten ehkäisy menetelmien käyttöä karbamatsepiinin käytön aikana (ks. yllä ”Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi” sekä kohdat 4.5 ja 4.6). Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ja karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttävillä naisilla saattaa esiintyä läpäisyvuotoja plasman alentuneista hormonitasosta johtuen.

Plasman pitoisuuksien tarkkailu

Vaikkakin annoksen ja plasman karbamatsepiinipitoisuuksien sekä plasman karbamatsepiinipitoisuuksien ja kliinisen tehon tai siedettävyyden välinen korrelaatio on varsin heikko, plasman karbamatsepiinipitoisuuksien seuranta saattaa olla hyödyksi muun muassa seuraavissa tilanteissa: kohtausten huomattava lisääntyminen, hoitomyöntyvyyden seuranta, raskaus, hoidettaessa lapsia ja nuoria sekä epäiltäessä imeytymishäiriötä tai toksisuutta yhteisvaikutuksen seurauksena.

Yhteisvaikutusvaaran vuoksi on noudatettava erityistä varovaisuutta aloitettaessa tai lopetettaessa muita lääkkeitä saavan potilaan karbamatsepiinilääkitys tai aloitettaessa uusi lääkitys karbamatsepiinia saavalle potilaalle (ks. kohta 4.5). Kapean terapeuttisen leveyden omaavien lääkkeiden pitoisuuksia on syytä seurata.

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 epilepsia-lääkkeeseen siirryttäessä on käytettävä jotakin sopivaa lisälääkitystä. Ristiyliherkkyyttä voi esiintyä karbamatsepiinin ja aromaattisten epilepsialääkkeiden (esim. fenytoiini, primidoni ja fenobarbitaali) välillä.

Kaatumiset

Karbamatsepiinihoitoon 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 karbamatsepiinihoitoa 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 saattaa aiheuttaa aktiivisen D-vitamiinin puutoksen ja osteomalasian kehittymisen. Vaara on suurin laitoshoidossa ja muutoinkin, jos auringonvaloa ei saada riittävästi.

Apuaineet

Neurotol slow -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Neurotol slow -tabletit sisältävät risiiniöljyä. Risiiniöljy saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) on tärkein aktiivin metaboliitin, karbamatsepiini-10,11-epoksidin, muodostumista katalysoiva entsyymi. Karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua CYP3A4-inhibiittoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä, jolloin haittavaikutukset voivat lisääntyä. CYP3A4:n induktoreiden ja karbamatsepiinin samanaikaisen käytön seurauksena karbamatsepiinin metaboloituminen voi nopeutua, minkä seurauksena karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä ja terapeuttinen teho heikentyä. CYP3A4:n induktorien käytön lopettaminen voi vastaavasti

vähentää karbamatsepiinin metabolianopeutta ja johtaa plasman karbamatsepiinipitoisuuden suurenemiseen.

Karbamatsepiini on tehokas CYP3A4:n ja muiden I- ja II-vaiheen entsyymijärjestelmien induktori maksassa ja voi sen vuoksi pienentää muiden pääasiassa CYP3A4: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, jos kliininen tilanne sallii.

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

Antihistamiinit: loratadiini, terfenadiini

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

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

Epilepsialääkkeet: stiripentoli, yhteiskäytössä vigabatriinin kanssa plasman karbamatsepiinipitoisuus voi joko nousta tai laskea.

Sienilääkkeet: atsolityypiset sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, mikonatsoli), terbinafiini

Tuberkuloosilääkkeet: isoniatsidi

Virurolääkkeet: HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri)

Hiilihappoanhydraasin estäjät: asetatsoliamidi

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: verapamiili, diltiatseemi

Ruuansulatuskanavan lääkkeet: mahdollisesti simetidiini, omepratsoli

Lihaskalantit: oksibutyriini, dantroleeni

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: tiklopidiini

Muut yhteisvaikutukset: nikotiiniamidi (aikuisilla, vain suurina annoksina), greippimehu

Lääkeaineita, 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, valpromidi ja felbamaatti.

Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsepiinipitoisuutta

Karbamatsepiiniannosta voi joutua tarkistamaan samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Epilepsialääkkeet: felbamaatti*, fenobarbitaali, fensuksimidi, fenytoiini**, fosfenytoini, metsuksimidi, okskarbatsepiini, 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.

** = 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. Fenytoiinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Fenytoiinimyrkytyksen tai terapeuttista tehoa alemmien plasman karbamatsepiinipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden plasmapitoisuutta tarkkaillaan annostitruuksen aikana, ja annos sovitetään sen mukaisesti. Ks. myös kohta 4.5 Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa

Antineoplastiset lääkkeet: doksorubisiini, sisplatiini

Tuberkuloosilääkkeet: rifampisiini

Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet: teofylliini, aminofylliini

Viroslääkkeet: efavirentsi

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

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

Lääkeaineita, joiden plasmapitoisuutta karbamatsepiini voi laskea

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 (Parasetamolien maksatoksisen metaboliitin määrä saattaa nousta karbamatsepiinin vaikutuksesta. 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 ja asenokumaroli, rivaroksabaani, dabigatraani, apiksabaani, edoksabaani)

Depressiolääkkeet: bupropioni, mianseriini, mirtatsapiini, sertraliini, sitalopraami, nefatsodoni, tratsodoni, trisykliset antidepressantit (esim. amitriptyliini, nortriptyliini, imipramiini, klomipramiini, desipramiini, doksepiini)

Pahoinvointilääkkeet: aprepitantti

Epilepsialääkkeet: etosuksimidi, felbamaatti, klobatsaami, lamotrigiini, eslikarbatsepiini, okskarbatsepiini, tiagabiini, topiramaatti, valproaatti, tsonisamidi, primidoni. 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 alemmien plasman karbamatsepiinipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa tarkkaillaan annostitruuksen aikana, ja annos sovitetään 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, temsirolimuusi, erlotinibi, lapatinibi, irinotekaani

Psykylläkkeet: klotsapiini, haloperidoli ja bromperidoli, olantsapiini, ketiapiini, risperidoni, tsiprasidoni, aripipratsoli, paliperidoni

Virulääkkeet: HIV-proteaaasin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, sakinaviiri), efavirensi

Ansiolyytit: alpratsolaami, midatsolaami, klonatsepaami

Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet: teofylliini

Ehkäisyvalmisteet: hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (vaihtoehtoisia ehkäisymenetelmiä tulisi harkita; ks. kohdat 4.4 ”Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi”, ”Endokrinologiset vaikutukset” ja 4.6)

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

Kortikosteroidit: kortikosteroidit (esim. prednisoloni, deksametasoni)

Erektiolääkkeet: tadalafil

Immunosuppressantit: siklosporiini, everolimuusi, takrolimuusi, sirolimuusi

Kilpirauhaslääkkeet: levotyroksiini

Muut yhteisvaikutukset: estrogeeniä ja/tai progesteronia sisältävät valmisteet

Kombinaatiolääkityksessä erityisesti huomioitavaa

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

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

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

Karbamatsepiinin ja serotoniinin takaisinottoa estävien lääkkeiden (esim. fluoksetiini, paroksetiini) samanaikainen käyttö voi johtaa toksisen serotoniinioireyhtymän kehittymiseen.

Karbamatsepiinin ja litiumin, metoklopramidin tai lamotrigiinin tai karbamatsepiinin ja neuroleptien (haloperidoli, tioridatsiini) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa neurologisten hättävien vaikutusten lisääntymistä (jälkimmäisellä yhdistelmällä jopa ”terapeuttisina pitoisuuksina”).

Karbamatsepiini voi vähentää ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. pankuroni, vekuroni, rokuroni) vaikutusta. 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 riski:

Raskaana olevien naisten hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Fertiilissä iässä oleville naisille epilepsialääkkeitä tulee 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. kalloon 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%) karbamatsepiini-monoterapialle 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 tulee käyttää pienintä mahdollista annosta ja plasman karbamatsepiinipitoisuuksien tarkkailua suositetaan. Plasman karbamatsepiinipitoisuutta voidaan pitää lähellä terapeuttisen 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. Epilepsialääkkeiden on raportoitu pahentavan tätä puutostilaa, joka saattaa osaltaan lisätä synnynnäisten vajavuuksien esiintymistä lääkehoitoa saaneiden, epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä. Tästä syystä suositetaan foolihappotäydennyshoitoa ennen raskautta ja sen aikana.

Vastasyntyneet

Jälkeläisten vuoto-ongelmien ehkäisemiseksi K1-vitamiinia on suositeltu 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. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi pitää käyttää vaihtoehtoisia tai täydentäviä ehkäisy menetelmiä karbamatsepiinihoidon aikana (ks. myös kohdassa 4.4 ”Raskauden ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi” ja ”Endokrinologiset vaikutukset” sekä kohta 4.5).

Imetys

Karbamatsepiini ja sen päämetaboliitti, karbamatsepiini-epoksidi, erittyvät äidinmaitoon, jossa niitä on noin 25–60 % plasman kokonaispitoisuudesta (ks. kohta 5.2). Rintaruokinnan etuja tulee punnita suhteessa lapsen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuteen, joka on kuitenkin 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 maksaan ja sappien kohdistuvien haittavaikutusten varalta.

Hedelmällisyys

Joissakin hyvin harvoissa ilmoituksissa on raportoitu vähentyneestä miesten fertiilitetistä ja/tai epänormaalista spermatogeneesistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan reaktiokyky voi heiketä sairauden aiheuttamien kohtausten tai karbamatsepiinin 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

Tietyntyyppiset haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä tai yleisiä erityisesti hoidettaessa iäkkäitä tai karbamatsepiinihoidon alussa alkuannos ollessa liian suuri. Esimerkkejä tällaisista haitoista ovat keskushermostoperäiset oireet (huimauksen tunne, päänsärky, ataksia, uneliaisuus, väsymys, kaksoiskuvat), gastrointestinaaliset häiriöt (pahoinvointi, oksentaminen) ja allergiset ihoreaktiot. Annoksen koosta johtuvat haittavaikutukset häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa joko itsestään tai annosta tilapäisesti pienennettäessä. Haittoja voi välttää nostamalla annosta hitaasti hoidon alussa ja käyttämällä lääkeainetta hitaasti vapauttavaa valmistetta (Neurotol slow). Keskushermostoperäisten haittavaikutusten ilmaantuminen voi olla merkki suhteellisesta yliannoksesta tai merkittävästä pitoisuusvaihtelusta plasmassa. Näissä tapauksissa suositellaan plasman karbamatsepiinipitoisuuksien mittaamista.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Leukopenia	Trombosytopenia, eosinofilia		Leukosytoosi, lymfadenopatia	Agranulosytoosi, aplastinen anemia, pansytopenia, punasoluihin kohdistuva aplasia, anemia, megaloplastinen anemia, retikulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä				Viivästyneet, useisiin elimiin kohdistuvat yliherkkyysoireet, joiden oireina voi erillisinä yhdistelminä esiintyä kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfomaa, artralgiaa, leukopeniaa, eosinofiliaa, maksan tai pernan suurentumista, epänormaaleja maksa-arvoja sekä oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat. Oireita voi esiintyä myös muissa elimissä (esim. keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihaksessa, paksusuolella)	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema, hypogammaglobulinemia
Umpieritys		Turvotus, nesteretentio,			Rintarauhasten liikakasvu miehillä,

		<p>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</p>			<p>maidonvuoto naisilla</p>
<p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</p>				<p>Foolihapon puute, heikentynyt ruokahalu</p>	<p>Akuutti porfyria (akuutti intermittiivinen porfyria ja porphyria variegata) ei-akuutti porfyria (porphyria cutanea tarda)</p>
<p>Psykkiset häiriöt</p>				<p>Hallusinaatiot (näkö- tai kuuloharhat), masentuneisuus, levottomuus, aggressio, kiihtyneisyys, sekavuustila</p>	<p>Psykoosin aktivoituminen</p>
<p>Hermosto</p>	<p>Huimauksen tunne, ataksia, uneliaisuus</p>	<p>Päänsärky, kaksoiskuvat</p>	<p>Epänormaalit tahattomat liikkeet (esim. vapina, "flapping tremor", dystonia, elohiiri), nystagmus</p>	<p>Karbamatsepiinin provosoimat myoklooniset ja atooniset kohtaukset sekä poissaolo-kohtaukset, kognitiiviset ja psykomotoriset haitat lähinnä korkeilla pitoisuuksilla, dyskinesia, silmien liikkeisiin</p>	<p>Maligni neuroleptioireyhtymä, aseptinen meningiitti, johon liittyy myoklonus ja perifeeristä eosinofiliaa, makuhäiriöt</p>

				liittyvät häiriöt, puhehäiriöt (esim. ääntöhäiriöt, puheen puuroutuminen), koreoatetoosi, perifeerinen neuropatia, parestesia ja pareesi	
Silmät		Akkomodaatiohäiriöt (esim. alentunut näöntarkkuus ja näön hämärtyminen)			Mykiöiden samentuminen, konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin					Kuulohäiriöt (esim. tinnitus), herkkä- ja huonokuuloisuus, muutokset äänen korkeuden aistimisessa
Sydän				Sydämen johtumishäiriöt	Bradykardia, rytmihäiriöt, eteiskammiokatkos, johon voi liittyä synkopee, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koronaaritaudin paheneminen
Verisuonisto				Hyper- tai hypotensio	Verenkiertokollapsi, tromboflebiitti, tromboemboliat (esim. keuhkoembolia)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Keuhkojen yliherkkyys-reaktiot, joille tyypillisiä oireita ovat kuume, hengenahdistus, pneumoniitti tai pneumonia
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Kuiva suu	Ripuli, ummetus	Ylävatsakipu	Kieli- ja suutulehdus, haimatulehdus
Maksa ja sappi				Keltaisuus; kolestaattinen, parenkymaalinen (hepatosellulaarinen) tai sekamuotoinen hepatiitti; suorasta maksa-vaikutuksesta	Granulomatoottinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta (joka voi olla fataali)

				aiheutuva nekroosi; oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat	
Iho ja ihonalainen kudos	Allerginen dermatiitti, urtikaria, joka voi olla vaikea		Hilseilevä ihotulehdus, erythrodermia	Systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE), kutina	Vakavat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)* ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4), valoherkkyysreaktio, <i>erythema multiforme et nodosum</i> , ihon pigmentti-muutokset, purppura, akne, hyperhidroosi, hiustenlähtö, liikakarvoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihashaikkous	Artralgia, lihaskipu tai lihaskouristukset, luun metaboliahäiriöt (plasman kalsiumpitoisuuden ja veren 25-hydroksikolekalsiferolipitoisuuden lasku), johtaen osteomalasiaan/osteoporoosiin
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaisten toiminnan heikkeneminen (esim. albuminuria, hematuria, oliguria, veren ureapitoisuuden kohoaminen/atsotemia), virtsaamistiheyden muutokset, virtsaretentio
Sukupuolielimet ja rinnat					Seksuaalisuuden häiriöt/erektiohäiriöt, epänormaali spermatogeneesi (vähentynyt

					siittiöiden määrä ja/tai motiliteetti)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys				
Tutkimukset	Gamma-GT -arvojen kohoaminen (maksan mikro-somaalisten entsyymien induktiosta johtuen; ei tavallisesti kliinisesti merkittävä)	Alkalisen fosfataasi-pitoisuuden (AFOS) suureneminen veressä	Trans-aminaasien kohoaminen		Silmänpaineen nousu, veren kolesteroli-, HDL- ja triglyseridien pitoisuuden suureneminen. Kilpirauhasen toimintahäiriöt: L-tyroksiini-pitoisuuden (vapaa tyroksiini, tyroksiini, trijodotyroniini) pieneneminen ja veren tyrotropiini-pitoisuuden suureneminen (tavallisesti ilman kliinisiä oireita), veren prolaktiini-pitoisuuden 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, thaimaalaista tai muuta aasialaista alkuperää olevilla potilailla.

Spontaaneissa raporteissa kuvatut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon)

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin eli karbamatsepiinia koskeviin spontaneihin 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 karbamatsepiinihoidon aiheuttamaan ataksiaan, huimaukseen, uneliaisuuteen, hypotensioon, sekavuustilaan, sedaatioon) (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Muistihäiriöt

Ruoansulatuselimistö

Paksusuolitulehdus

Immuunijärjestelmä

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 lama; desorientaatio, alenunut tajunnan taso, uneliaisuus, kiihottuneisuus, hallusinaatiot, kooma, näön hämäryys, puheen puuroisuus, dysartria, nystagmus, ataksia, dyskinesia, aluksi heijasteiden kiihtyneisyys ja myöhemmin niiden heikkous; mydriaasi, kouristukset, psykomotoriset häiriöt, myoklonus, hypotermia.

Respiratoriset

Hengitysdepressio, keuhkoedeema.

Kardiovaskulaariset

Takykardia, verenpaineen lasku tai ajoittainen kohoaminen, johtumishäiriö, johon liittyy QRS-kompleksin laajeneminen; synkoope yhdistyneenä sydänpysähdykseen.

Gastrointestinaaliset

Oksentaminen, suolen liikkeiden ja tyhjenemisen hidastuminen.

Luustolihaksiin kohdistuvat

Karbamatsepiinimyrkytysten yhteydessä on raportoitu joitain rabdomyolyyysitapauksia.

Munuaisten toiminta

Virtsaretentio, oliguria tai anuria, nesteretentio, karbamatsepiinin ADH:n kaltaisesta vaikutuksesta johtuva ”vesimyrkytys”.

Laboratorioarvojen muutokset

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

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 elektrolyyttiepätasapaino korjataan.

Erityisohjeet

Hemoperfuusiota hiilellä suositetaan. Hemodialyysi on tehokkain karbamatsepiinimyrkytyksen hoitotapa. Viivästyneestä imeytymisestä johtuen oireiden uusiutuminen ja paheneminen toisena tai kolmantena päivänä yliannoksen jälkeen on odotettavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF01.

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

Monoterapiana epilepsian hoitoon käytetyn karbamatsepiinin on kliinisissä tutkimuksissa todettu vähentävän ahdistuneisuutta ja depressiota sekä ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta erityisesti lapsilla ja nuorilla aikuisilla. Kognitiivisen ja psykomotorisen suorituskyvyn on todettu joko huonontuneen tai pysyneen muuttumattomana; nämä vaikutukset ovat myös olleet annosriippuvia. Toisaalta on joitakin tutkimuksia, joissa on todettu valppauten 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 herpesen jälkeisessä

neuralgiassa. Alkoholin vieroitusoireiden hoidossa karbamatsepiini kohottaa alentunutta kouristuskykyä ja lievittää vieroitusoireita (esim. yliarthyneisyttä, vapinaa, horjuvaa kävelyä). Vesitautidissa (*diabetes insipidus centralis*) karbamatsepiini vähentää virtsamäärä ja lievittää janon tunnetta.

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

Karbamatsepiini on kouristuksia estävä ja lievästi analgeettinen aine, jonka vaikutusmekanismi tunnetaan vain osittain. Se stabiloi yliarthyneitä hermosolujen kalvoja, estää hermosolujen toistuvia sähköisiä purkauksia ja vähentää synaptisen arthyvyyden leviämistä. Karbamatssepiini vaikuttaa ilmeisesti lähinnä salpaamalla depolarisoituneiden neuroneiden käyttö- ja jänniteherkkiä Na⁺-kanavia, jolloin toistuvat aktiopotentiaalit estyvät. Karbamatssepiini estää poikkeavaa arthyvyyttä mutta häiritsee vain vähän hermoston normaalia viestintää.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suhteellisen hidasta ja lähes täydellistä.

Pitoisuudet plasmassa: Huippupitoisuus plasmassa kerta-annoksella saavutetaan 21 tunnissa Neurotol slow -tableteilla. Neurotol slow -tabletteja käytettäessä plasmapitoisuusvaihtelut vähenevät merkittävästi. Terapeuttinen leveys plasmassa vakaatilassa: n. 4–12 mikrog/ml, joka vastaa 17–50 mikromol/l karbamatssepiinia. Karbamatssepiini-10,11-epoksidipitoisuus (farmakologisesti aktiivinen metaboliitti): n. 30 % karbamatssepiinipitoisuudesta.

Sitoutuminen seerumin proteiiniin

Karbamatsepiini sitoutuu seerumin proteiiniin 70–80-prosenttisesti.

Jakautuminen

Aivoselkäydinneste ja sylki: 20–30 % pitoisuudesta plasmassa; äidinmaito: 25–60 % pitoisuudesta plasmassa; karbamatssepiini läpäisee istukan; jakaantumistilavuus: 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 karbamatssepiini-10,11-epoksidia muodostuu karbamatssepiinista. Ihmisen mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin on todettu olevan karbamatssepiini-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 karsinogeenisyyttä koskevien konventionaalisten non-kliinisten 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.

Karsinogeenisyys

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

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinoitu
Polysorbaatti 80
Risiiniöljy, hydrattu
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Neurotol slow 100 mg: HDPE-tölkki. 100 tablettia.
Neurotol slow 200 mg: HDPE-tölkki. 50, 100, 250 ja 300 tablettia.
Neurotol slow 300 mg: HDPE-tölkki. 50, 100 ja 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Neurotol slow 100 mg: 9731
Neurotol slow 200 mg: 8979
Neurotol slow 300 mg: 8980

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Neurotol slow 100 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. elokuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. lokakuuta 2006

Neurotol slow 200 mg ja 300 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. maaliskuuta 1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. lokakuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.10.2020