

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEESEN NIMI

Neurotol slow 100 mg tabletit

Neurotol slow 200 mg tabletit

Neurotol slow 300 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosi (monohydraattina) (14,3 mg/100 mg:n tabletti, 28,5 mg/200 mg:n tabletti tai 42,8 mg/300 mg:n tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Neurotol slow 100 mg

Tabletti. Valkoinen, pyöreä, kupera, päälystämätön, jakouurteellinen tabletti, halkaisija 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Neurotol slow 200 mg

Tabletti. Valkoinen, pyöreä, kupera, päälystämätön, jakouurteellinen tabletti, halkaisija 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Neurotol slow 300 mg

Tabletti. Valkoinen, pyöreä, tasainen, päälystämätön, jakouurteellinen tabletti, halkaisija 13 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

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 on mukautettava 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 on tapahduttava 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 on suurennettava 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 20–60 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

1–5-vuotiaat: 200–400 mg/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 lääkemuotoja.

Yli 15-vuotiaat: 800–1 200 mg/vrk (sama annos kuin aikuisilla)

Suurin suositeltu annos:

Alle 6-vuotiaat: 35 mg/kg/vrk

6–15-vuotiaat: 1 000 mg/vrk

Yli 15-vuotiaat: 1 200 mg/vrk

Trigeminusneuralgia

Hoito aloitetaan 200–400 mg:n vuorokausiannoksella, jota on vähitellen suurennettava, kunnes analgeettinen vaikutus saavutetaan. Yleensä 600–800 mg/vrk jaettuna 3–4 osa-annokseksi on riittävä annos. Sitten annosta on pienennettävä asteittain pienimpään mahdolliseen ylläpitoannokseen.

Iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) suositellaan aluksi 100 mg:aa kahdesti vuorokaudessa. Suurin suositeltu annos on 1 200 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 on suurennettava varsin nopeasti.

Han-kiinalaista ja thaimaalalaista alkuperää olevat potilaat

Han-kiinalaista ja thaimaalalaista 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. kohdasta 4.4 tiedot geenitestauksesta ja ihoreaktioista).

Eritysryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Karbamatsepiinin farmakokinetikasta potilailla, 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 kokonaисina 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

- Yliherkkyyys 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 käytöön liittyvät varotoimet

Karbamatsepiinia on käytettävä vain lääkärin valvonnassa. Varovaisuutta on noudatettava karbamatsepiinin määräämisesessä potilaille, joilla on ollut sydämen, maksan tai munuaisten toimintahäiriötä, muiden lääkeaineiden aiheuttamia hematologisia haittavaikutuksia tai joilla karbamatsepiinihoito on aikaisemmin jouduttu keskeyttämään. Tällöin karbamatsepiinia on määrättävä vain kriittisen hyöty-riskiarvioinnin ja tarkan lääketieteellisen tutkimuksen jälkeen.

Hematologiset vaikutukset

Karbamatsepiinihoidon yhteydessä on raportoitu aplastista anemiaa ja agranulosytoosia. Näiden tilojen erittäin pienestä esiintymistheydestä johtuen mielekäs riskiarvointi karbamatsepiinin suhteeseen on kuitenkin vaikeaa. Hoitamattomassa populaatiossa agranulosytoosin ja aplastisen anemian riskin on arvioitu olevan 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 verenkuva (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 verihiutalepitoisuksia, potilasta ja täydellistä verenkuvaan on valvottava tarkoin. Karbamatsepiinihoido on keskeytettävä, mikäli ilmenee vähänkin viitteitä merkittävästä luuytimen toimintahäiriöstä.

Potilaille on kerrottava mahdollisiin hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvistä ensioireista. Sama koskee iho- ja maksareaktioita. Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin, mikäli kuumeilua, kurkkukipua, ihottumaa, verenpurkaumia, herkästi syntyviä haavoja tai suun limakalvon verenvuota 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 limakalvovauroita) ilmenee, karbamatsepiinihoido 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 thaimaalalaista alkuperää olevilla potilailla. Noin 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteeseen ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.2 ja ”Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille”). Jos testitulos on positiivinen, karbamatsepiinin saa aloittaa ainoastaan niissä tilanteissa, joissa mitään muuta hoitovaihtoehtoa ei ole. Niillä potilailla, joiden HLA-B*1502-testitulos 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 latinamerikkalaisista 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 on tarkkailtava huolellisesti ja reaktion mahdollisesti pahentuessa hoidon jatkuessa on harkittava hoidon välitöntä keskeyttämistä. HLA-B*1502-alleelin ei ole todettu ennustavan karbamatsepiinihoidosta johtuvien lievempien ihoreaktioiden riskiä, kuten antikonvulsiivisen yliherkkyssyndrooman 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

Luokan I (välttömiä) yliherkkysoireita, mukaan lukien ihottumaa, punoitusta, urtikariaa, angioedeema ja anafylaktisia reaktioita, on raportoitu karbamatsepiinilla. Mikäli potilaalle kehittyvä tämän tyypisiä reaktioita karbamatsepiinihoidon aikana, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava. 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 kuvavissa 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. keuhkoihin, munuaisiin, haimaan, sydänlihakseen, paksusuoleen) (ks. kohta 4.8).

Karbamatsepiinin ja muiden aromaattisten epilepsialääkkeiden (fenytoiini, lamotrigiini, okskarbatsepiini ja fenobarbitaali) välillä on havaittu ristiylherkkyyttä. Karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä noin 25–30 %:lla potilaista. Varovaisuutta on

noudatettava, jos potilas on saanut ihoreaktion yhdestä tähän lääkeryhmään kuuluvasta lääkkeestä. Yleensä jos yliherkkyyssreaktioita muistuttavia merkkejä tai oireita esiintyy, karbamatsepiinin anto pitää keskeyttää heti.

Kohtaukset

Karbamatsepiinia on käytettävä varoen sellaisen sekamuotoisen epilepsian hoidossa, johon liittyy joko tyyppillisiä tai epätყyppillisiä poissaolokohtauksia. Näissä tilanteissa karbamatsepiini voi pahentaa kohtauksia. Kohtausten pahentuessa karbamatsepiinihoito on keskeytettävä.

Maksan toiminta

Maksan toimintakokeet pitää tehdä ennen hoidon aloitusta ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana varsinkin iäkkäällä potilailla sekä potilailla, joilla on ollut maksasairaus. Karbamatsepiinihoito on keskeytettävä välittömästi, jos potilaalla ilmenee maksan toimintahäiriön merkkejä tai oireita (aktiivinen maksasairaus puhkeaa) tai mikäli maksan toimintahäiriö pahenee.

Munuaisten toiminta

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

Hyponatremia

Karbamatsepiini-hoidon yhteydessä tiedetään esiintyvän hyponatremiaa. Potilalta, joilla seerumin natriumpitoisuus on matala munuaistoiminnasta johtuen tai joita hoidetaan yhtäaikaisesti plasman natriumpitoisuutta alentavilla lääkkeillä (esim. diureeteilla, epätavalliseen antidiureettisen hormonin eritykseen vaikuttavilla lääkkeillä), 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 juomisen rajoittaminen on tärkeä vastatoimenpide.

Hypotyreoseli

Karbamatsepiini saattaa laskea seerumin kilpirauhashormonien pitoisuutta entsyymi-induktion kautta, jonka seurausena 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, on tästä syystä valvottava tarkoin hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Psykiatriset vaikutukset

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

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, phasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois karbamatsepiinin käyttäjillä. Potilaita on seurattava itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta on harkittava. Potilaita (ja heidän omaisiaan) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Karbamatsepiini voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Raskaudenaiainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä merkittäviä synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.6).

Karbamatsepiinia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hyödyn katsota muiden

soveltuvien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen olevan riskejä suurempi.

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

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

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

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

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

Endokrinologiset vaikutukset

Entsyymi-induktiosta johtuen karbamatsepiini voi heikentää estrogeeniä ja/tai progesteronia sisältävien valmisteiden terapeuttista tehoa (esim. ehkäisytehon puuttuminen). Tämän vuoksi naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava harkitsemaan vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä karbamatsepiinin käytön aikana (ks. yllä ”Naiset, 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 pitoisuksien tarkkailu

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

Yhteisvaikutusriskin 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 pitoisuksia on syytä seurata.

Annoksen pienentäminen ja hoidon keskeyttäminen

Karbamatsepiinihoidon äkillinen keskeyttäminen saattaa lisätä kohtausten määrää, minkä vuoksi karbamatsepiinioito pitää lopettaa annosta vähitellen pienentäen kuuden kuukauden pituisena aikana. Mikäli epilepsiaptilaan karbamatsepiinioito joudutaan keskeyttämään äkillisesti, toiseen epilepsialääkkeeseen siirryttäässä on käytettävä jotakin sopivaa lisälääkitystä. Ristiylherkkyyttä voi esiintyä karbamatsepiinin ja aromaattisten epilepsialääkkeiden (esim. fenytoinin, primidonin ja fenobarbitaalil) välillä.

Kaatumiset

Karbamatsepiinihoitoon on liittynyt ataksiaa, huimausta, uneliaisuutta, hypotensiota, sekavuustiloja ja sedatiota (ks. kohta 4.8), jotka voivat johtaa kaatumisiin ja sen seurauksena murtumiin tai muihin vammoihin. Potilaille, jotka saavat pitkääikaista karbamatsepiinioitoa ja joilla on sairauksia, tiloja tai lääkityksiä, jotka voivat pahentaa näitä vaiktuksia, on toistuvasti harkittava täydellistä riskinarviontia kaatumisen suhteen.

Muuta

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

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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 entsyyymi. 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 terapeutinen 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 entsyyymijärjestelmien induktori maksassa ja voi sen vuoksi pienentää muiden pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuksia plasmassa indusoimalla niiden metabolismia.

Ihmisen mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin on todettu olevan karbamatsepiini-10,11-epoksidin johdannaisen, 10,11-transdiolin, muodostumisesta vastaava entsyyymi. 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 yliherkkysreaktiot 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 karbamatsepiinipitoisuksien suureneminen voi aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. huimauksen tunnetta, uneliaisuutta, ataksiaa, kaksoiskuvia), karbamatsepiiniannos on sovitettava asianmukaisesti ja/tai plasman karbamatsepiinipitoisuksia on valvottava annettaessa sitä samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Kipu- ja tulehduslääkkeet: dekstropropoksifeeni, ibuprofeeni
Androgeenit: danatsoli

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

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

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

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

Antihistamiinit: loratadiini, terfenadiini

Tuberkuloosilääkkeet: isoniatsidi

Viruslääkkeet: HIV-proteasein estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri)

Hilihappoanhydraasin estäjät: asetsoliamidi

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: verapamiili, diltiatseemi

Ruoansulatuskanavan lääkkeet: mahdollisesti simetidiini, omepratsoli

Lihasrelaksantit: oksibutyniini, dantroleeni

Verhiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: tiklopidiini

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

Lääkeaineita, jotka voivat suurentaa aktiivisen karbamatsepiini-10,11-epoksidin, plasmapitoisuutta

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

Neuroleptit: loksapiini, ketiapiini sekä

Epilepsialääkkeet: progabidi, valproiinihappo, valnoktamidi, valpromidi, primidoni, brivarasetami, felbamaatti.

Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsepiinipitoisuutta

Karbamatsepiiniannosta voi joutua tarkistamaan samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Epilepsialääkkeet: felbamaatti, fenobarbitaali, fensuksimidi, fenytoini**, 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.

** = fenytoinimyrkytyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsepiinipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoinipitoisuus tulisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsepiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsepiinin vaikutuksesta. Fenytoinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Fenytoinimyrkytyksen tai terapeutista tehoa alempien plasman karbamatsepiinipitoisuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden plasmapitoisuutta tarkkaillaan annostitruksen aikana, ja annos sovitetaan sen mukaisesti. Ks. myös kohta 4.5 "Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuksiin plasmassa

Antineoplastiset lääkkeet: doktorubisiini, sisplatiini

Tuberkuloosilääkkeet: rifampisiini

Bronkodilataatorit tai astmalääkkeet: teofylliini, aminofylliini

Viruслääkkeet: efavirentsi

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

*Muut yhteisvaikutukset: mäkkiusmaa (*Hypericum perforatum*) sisältävä kasvirohdosvalmisteet*

Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuksiin 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 (Parasetamolin maksatoksisen metaboliitin määrä saattaa nousta karbamatsepiinin vaikutuksesta. Pitkääikaiseen karbamatsepiinin ja parasetamolin yhtäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä maksatoksisuutta), fenatsoni (antipyriini), tramadolit

Mikrobiililääkkeet: 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, kloripramiini, desipramiini, doksepiini)

Pahoinvointilääkkeet: aprepitantti

Epilepsialääkkeet: etosuksimidi, felbamaatti, klobatsaami, lamotrigjini, eslikarbatepiini, okskarbatsepiini, tiagabiini, topiramaatti, valproaatti, tsonisamidi, primidoni. Fenytoinimyrkyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsepiinipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoinipitoisuus pitäisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsepiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsepiinin vaikutuksesta. Fenytoinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsepiinipitoisuutta.

Fenytoinimyrkyksen tai terapeutista tehoa alempien plasman karbamatsepiinipitoisuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa tarkkaillaan annostitruksen aikana, ja annos sovitetaan sen mukaisesti. Ks myös kohta 4.5 "Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsepiinipitoisuutta".

Plasman mefenytoinipitoisuksien noususta on joitakin ilmoituksia.

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

Matolääkkeet: pratsikvanteli, albendatsoli

Antineoplastiset lääkkeet: imatinibi, syklofosfamidi, temsirolimuusi, erlotinibi, lapatinibi, irinotekaani

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

Viruslääkkeet: HIV-proteasin estääjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, sakinaviiri), efavirentsi

Anksiyyytit: alpratsolaami, midatsolaami, klonatsepaami

Bronkodilataatorit tai astmalääkkeet: teofylliini

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

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

Kortikosteroidit: kortikosteroidit (esim. prednisoloni, deksametasoni)

Erektiolääkkeet: tadalafilili

Immunosuppressantit: siklosporiini, everolimuusi, takrolimuusi, sirolimuusi

Kilpirauhaslääkkeet: levotyrosiini

Muut yhteisvaikutukset: estrogeeniä ja/tai progesteronia sisältävät valmisteet

Kombinaatiolääkityksessä erityisesti huomioitavaa

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

Karbamatsepiinin ja serotoniinin takaisinottoa estävien lääkkeiden (esim. fluoksetiini ja paroksetiini) farmakodynaaminen interaktio on mahdollinen (serotoninoireyhtymän riski).

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

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

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

Karbamatsepiini voi vähentää ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. pankuroni, vekuroni,

rokuroni) vaikutusta. Annosta voidaan joutua lisäämään ja potilaita on valvottava tarkoin odotettua nopeammin tapahtuvan neuromuskulaarisesta salpauksesta toipumisen varalta.

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

Karbamatsepiinin ja suoraan vaikuttavien oraalisten antikoagulantien (rivaroksabaani, dabigatraani, apiksabaani ja edoksabaani) samanaikainen käyttö voi johtaa suoraan vaikuttavan oraalisen antikoagulantin pienentyneeseen plasmapitoisuuteen, josta seuraa tromboosiriski. Jos samanaikainen käyttö on vältämätöntä, tromboosin merkkien ja oireiden huolellista seurantaa 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 imety

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

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

Karbamatsepiiniin liittyvä riski:

Karbamatsepiini läpäisee ihmisen istukan. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä. Ihmisillä esiintyy raskaudenaikaisen karbamatsepiinialtistuksen yhteydessä vakavia epämuodostumia 2–3 kertaa useammin kuin muulla väestöllä, jolla esiintyvyys on 2–3 prosenttia. Karbamatsepiinia raskauden aikana käyttäneiden naisten jälkeläisillä on ilmoitettu sellaisista epämuodostumista kuten hermostoputken sulkeutumishäiriö (selkärankahalkio), huuli- ja suulakihalkion kaltaiset kallon ja kasvojen puutokset, sydämen ja verisuiston epämuodostumat, hypospadia, sormien vajaakehitys ja muut eri elinjärjestelmien poikkeavuudet. Raskauden aikana suositellaan seulontaa tällaisten epämuodostumien varalta. Karbamatsepiinia yksinään tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana käyttäneiden epilepsiaa sairastavien naisten lapsilla on raportoitu neurologisia kehityshäiriötä. Karbamatsepiinille raskauden aikana altistuneiden lasten neurologisten kehityshäiriöiden riskiä koskevat tutkimukset ovat ristiriitaisia, eikä riskiä voida sulkea pois.

Karbamatsepiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hyödyn katsota sopivien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen olevan haittoja suurempia. Naiselle on kerrottava kattavasti karbamatsepiinin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä, ja hänen on myös ymmärrettävä ne.

On näyttöä siitä, että karbamatsepiiniin liittyvä epämuodostumien riski mahdollisesti riippuu annoksesta. Jos hyötyjen ja haittojen huolellisen arvioinnin perusteella mikään hoitovaihtoehto ei sovi ja karbamatsepiinihoitaa jatketaan, on käytettävä vain yhtä lääkettä ja pienintä tehoavaa karbamatsepiinianosta ja seurattava plasmapitoisuksia. Plasmapitoisuus voidaan säilyttää hoitoalueen 4–12 mikrog/ml alapäässä, mikäli kohtaukset pysyvät hallinnassa. Raskaana olevien naisten hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Joidenkin epilepsialääkkeiden, kuten karbamatsepiinin, on raportoitu alentavan seerumin folaattitasoa. Tämä puute voi lisätä synnynnäisten epämuodostumien ilmaantuvuutta lääkehoidota saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä. Foolihappolisää suositellaan ennen raskautta ja sen aikana. Jälkeläisten verenvuotohäiriöiden ehkäisemiseksi on myös suositeltu, että K1-vitamiinia annetaan sekä äidille raskauden viimeisten viikkojen aikana että vastasyntyneelle. Äidin raskaudenaikaisen karbamatsepiinin ja muun antikonvulsiivisen lääkkeen samanaikaisen käytön yhteydessä on vastasyntyneellä muutamissa tapauksissa raportoitu kohtausta ja/tai hengitysdepressiota. On myös raportoitu muutamia tapauksia, joissa vastasyntyneellä on esiintynyt oksentelua, ripulia ja/tai vähentyptytä ruokahalua liittyen äidin raskaudenaikaiseen karbamatsepiinivalmisteen käyttöön. Nämä reaktiot voivat olla vastasyntyneen vieroitusoireita.

Jos nainen suunnittelee raskaaksi tulemista, on ehdottomasti pyrittävä siirtymään vaihtoehtoiseen hoitoon ennen raskauden alkua ja ehkäisyn lopettamista. Jos nainen tulee raskaaksi karbamatsepiinin käytön aikana, hänet on ohjattava erikoislääkärille, jotta karbamatsepiinihoito voidaan arvioida uudelleen ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Karbamatsepiinia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hyödyn katsota olevan mahdollisia haittoja suurempi muiden soveltuvienvaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen. Naiselle on kerrottava ja hänen on ymmärettävä, että karbamatsepiinin käyttö raskauden aikana voi vahingoittaa sikiötä ja että mahdollista raskautta on tärkeää suunnitella. Ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista on syytä harkita raskaustestin tekemistä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

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

Imetys

Karbamatsepiini ja sen päämetaboliitti, karbamatsepiini-epoksiidi, erityväät äidinmaitoon, jossa niitä on noin 25–60 % plasman kokonaispitoisuudesta (ks. kohta 5.2). Imetyksen etuja on punnittava suhteessa lapseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuteen, joka on kuitenkin vähäinen.

Karbamatsepiinihoitoa saavat äidit voivat imettää lapsiaan edellyttäen, että lasta tarkkaillaan mahdollisten haittavaikutusten varalta (esim. liallinen uneliaisuus, allerginen ihoreaktio).

Karbamatsepiinille ennen syntymää tai imetyksessä altistuneilla vastasyntyneillä on raportoitu jonkin verran kolestaattista hepatiittia. Sen vuoksi imetettäviä vastasyntyneitä, joiden äitejä hoidetaan karbamatsepiinilla, pitää tarkkailla huolellisesti maksaan ja sappeen kohdistuvien haittavaikutusten varalta.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan reaktiokyky voi heiketä sairauden aiheuttamien kohtausten tai karbamatsepiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten, mukaan lukien huimauksen tunteen, uneliaisuuden, ataksian, kahtena näkemisen, heikentyneen silmän akkomodaation ja sumentuneen näkökyvyn vuoksi erityisesti hoidon alussa tai annosmuutosten yhteydessä. Tästä syystä karbamatsepiinihoitoa saavien potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajoneuvolla ajaessaan ja vaarallisista koneista käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Erityisesti karbamatsepiinihoidon alussa, tai jos alkuanos on liian suuri, tai hoidettaessa iäkkääitä, tietyntyypiset haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä tai yleisiä. Esimerkkejä tällaisista haitoista ovat keskushermostoperäiset oireet (huimauksen tunne, päänsärky, ataksia, uneliaisuus, väsymys, kaksoiskuvat), gastrointestinaiset 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 karbamatsepiinipitoisuksien 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 esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Leukopenia	Trombosytopenia, eosinofilia		Leukosytoosi, lymfadenopatia	Agranulo-sytoosi, aplastinen anemia, pansytopenia, punasoluuhin kohdistuva aplasia, anemia, megaloplastinen anemia, retikulosytoosi, hemolyttinen anemia	
Immuuni-järjestelmä				Viivästyneet, useisiin elimiin kohdistuvat yliherkkyysreaktiot, joiden oireina voi erilaisina yhdistelminä esiintyä kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoomaa, artralgiaa, leukopeniaa, eosinofiliaa, maksan tai	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema, hypogammaglobulinemia	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				pernan suurentumista, epänormaalaje maksa-arvoja sekä oireyhtymää, jossa makas-sisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat. Oireita voi esiintyä myös muissa elimissä (esim. keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihakses sa, paksusuollessa)		
Umpieritys		Turvotus, nesterentetio, painon nousu, hyponatremia, antidiureettisen hormonin (ADH) kaltaisesta vaikutuksesta johtuvaa veren osmolaalisuden vähennemistä, joka voi harvoissa tapauksissa johtaa vaikeaan neste-retentioon ("vesi-myrkkytys") ja siihen liittyen voi esiintyä letargiaa, oksentamista, päänsärkyä, sekavuustilaan, neurologisia häiriöitä		Rinta-rauhasten liikakasvu miehillä, maidonvuoto naisilla		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Foolihapon puute, heikentynyt ruokahalu	Akuutti porfyria (akuutti intermittoiva porfyria ja <i>porphyria</i>)	Hyper-ammonemia

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					<i>variegata) ei-akuutti porfyria (porphyria cutanea tarda)</i>	
Psykkiset häiriöt				Hallusinaatiot (näkö- tai kuuloharhat), masentuneisuus, levottomuuks, aggressio, kiihyneisyys, sekavuustila	Psykoosin aktivoituminen	
Hermosto	Huimauksen tunne, ataksia, uneliaisuus	Päänsärky, kaksoiskuvat	Epänormaalit tahattomat liikkeet (esim. vapina, "flapping tremor", dystonia, elohiiri), nystagmus	Karbamatsepiinin provosoimat myoklooniset ja atooniset kohtaukset sekä poissaolo-kohtaukset, kognitiiviset ja psykomo-riiset haitat lähinnä korkeilla pitoisuksilla, dyskinesia, silmien liikkeisiin liittyvät häiriöt, puhehäiriöt (esim. ääntöhäiriöt, puheen puuroutumisen), koreo- atetoosi, perifeerinen neuropatia, parestesia ja pareesi	Maligni neuroleptioireyhtymä, aseptinen meningo-iti, johon liittyy myoklonus ja perifeeristä eosinofiliaa, makuhäiriöt	
Silmät		Akkomodaatiohäiriöt (esim. alentunut näöntarkkuus ja näön hämärtyminen)			Mykiöiden samentuminen, konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin					Kuulohäiriöt (esim. tinnitus), herkkä- ja huonokuulisuus,	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					muutokset äänen korkeuden aistimisessa	
Sydän				Sydämen johtumis- häiriöt	Bradykardia, rytmihäiriöt, eteis- kammio- katkos, johon voi liittyä synkopee, kongestiivi- nen sydämen vajaatoiminta, koronaari- taudin pahaneminen	
Verisuonisto				Hyper- tai hypotensio	Verenkierto- kollapsi, trombo- flebiitti, trombo- emboliat (esim. keuhko- embolia)	
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina					Keuhkojen yliherkkyyss- reaktiot, joille tyypillisiä oireita ovat kuume, hengen- ahdistus, pneumoniitti tai pneumonia	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Kuiva suu	Ripuli, ummetus	Ylävatsakipu	Kieli- ja suutulehdus, haima- tulehdus	
Maksa ja sappi				Keltaisuus; kolestaatti- nen, parenky- maalinen (hepato- sellulaarinen) tai seka- muotoinen hepatiitti; suorasta maksa- vaikutuksesta aiheutuva nekroosi; oireyhtymä, jossa maksan- sisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat	Granuloma- toottinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta (joka voi olla fataali)	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihon-alainen kudos	Allerginen dermatiitti, urtikaria, joka voi olla vaikea		Hilseilevä ihotulehdus, erytrodermia	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</i> , <i>erythema nodosum</i> , ihan pigmenttimuutokset, purppura, akne, hyperhidroosi, hiustenlähtö, liikakarvoitus	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihas-heikkous	Artralgia, lihaskipu tai lihas-kouristukset, luun metabolia-häiriöt (plasman kalsium-pitoisuuden ja veren 25-hydroksikole-kalsiferoli-pitoisuuden lasku), johtaan osteomalasiaan/osteoporosiin	
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaisten toiminnan heikkeneminen (esim.albuminuria, hematuria, oliguria, veren ureapitoisuuden	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					kohoaminen/ atsotemia), virtsaamis- tiheyden muutokset, virtsaretentio	
Sukupuoli- elimet ja rinnat					Seksuaalisuu- den häiriöt/ erektohäiriöt, epänormaali spermato- geneesi (vähentynyt siittiöiden määrä ja/tai motiliteetti)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys					
Tutkimukset	Gamma-GT- arvojen kohoaminen (maksan mikro- somaalisten entsyyymien induktiosta johtuen; ei tavallisesti klinisesti merkittävä)	Alkalisen fosfataasi- pitoisuuden (AFOS) suureneminen veressä	Trans- aminaasien kohoaminen		Silmän- paineen nousu, veren kolesteroli-, HDL- ja triglyseridien pitoisuuden suurenemi- nen. Kilpirauhasen toiminta- häiriöt: L-tyroksiini- pitoisuuden (vapaa tyroksiini, tyroksiini, trijodo- tyroniini) pieneneminen ja veren tyrotropiini- pitoisuuden suureneminen (tavallisesti ilman klinisiä 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, thaimaalalaista tai muuta aasiaalaista alkuperää olevilla potilailla.

Spontaaneissa raporteissa kuvatut haittavaikutukset (esiintymistihleys 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 esiintymistihyyttä ei voida arvioida luotettavasti ja siksi ne luokitellaan luokkaan tuntematon.

Infektiot

Ihmisen herpesvirus 6:n uudelleen aktivoituminen.

Veri ja imukudos

Luuystimen vajaatoiminta.

Vammat ja myrkytykset

Kaatuminen (liittyen karbamatsepiinihoidon 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 käytäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitihyyden laskua, osteopeniaa, osteoporosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla karbamatsepiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Tutkimukset

Luuntihyyden väheneminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Respiratoriset

Hengitysdepressio, keuhkoödeema.

Kardiovaskulaariset

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

Gastrointestinaaliset

Oksentaminen, suolen liikkeiden ja tyhjenemisen hidastuminen.

Luustolihaksiin kohdistuvat

Karbamatsepiinimyrkytysten yhteydessä on raportoitu joitain abdomiyolyyssitapauksia.

Munuaisten toiminta

Virtsaretentio, oliguria tai anuria, nesterentio, 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 on aloitettava potilaan kliinisen tilan mukaan; potilas toimitetaan sairaalaan.

Karbamatsepiinimyrkytyksen varmistamiseksi ja yliannoksen koon määrittämiseksi mitataan plasman karbamatsepiinipitoisuus. Mahahuuhelua voidaan harkita, mikäli lääkkeen ottamisesta on kulunut lyhyt aika. Annetaan lääkehiiiltä. Potilas otetaan tehohoitoon, jossa sydämen toimintaa valvotaan ja elektrolyyttiepäätasapaino korjataan.

Erityisohjeet

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamika

Farmakoterapeutinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, 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 ärtynessyyttä 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 valppauteen ja kognitiiviin 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 herpeksen jälkeisessä neuralgiassa. Alkoholin vieroitusoireiden hoidossa karbamatsepiini kohottaa alentunutta kouristuskynnystä ja lievittää viroitusoireita (esim. yliärtynessyyttä, vapinaa, horjuva kävelyä). Vesitystaudissa (*diabetes insipidus centralis*) karbamatsepiini vähentää virtsamääriä ja lievittää janon tunnetta.

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

Karbamatsepiini on kouristuksia estäävää ja lievästi analgeettinen aine, jonka vaikutusmekanismi tunnetaan vain osittain. Se stabiloi yliärtyneitä hermosolujen kalvoja, estää hermosolujen toistuvia sähköisiä purkauksia ja vähentää synaptisen ärtvyyden levämistä. Karbamatsepiini vaikuttaa ilmeisesti lähinnä salpaamalla depolarisointeiden neuroneiden käyttö- ja jänniteherkkiä Na^+ -kanavia, jolloin toistuvat aktiopotentiaalit estyvät. Karbamatsepiini estää poikkeavaa ärtvyyttä mutta häiritsee vain vähän hermoston normaalialia viestintää.

Toisaalta glutamaatin vapautumisen esto ja hermosolukalvojen stabilisaatio voisivat olla vastuussa antiepileptisistä vaikutuksista, kun taas dopamiinin ja noradrenaliinin aineenvaihdunnan esto selittäisi karbamatsepiinin 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 merkitsevästi. Terapeutinen leveys plasmassa vakaatilassa: n. 4–12 mikrog/ml, joka vastaa 17–50 mikromol/l karbamatsepiinia. Karbamatsepiini-10,11-epoksidipitoisuus (farmakologisesti aktiivinen metaboliitti): n. 30 % karbamatsepiinipitoisuudesta.

Sitoutuminen seerumin proteiiniin

Karbamatseplini sitoutuu seerumin proteiiniin 70–80-prosenttisesti.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Karbamatsepiini metaboloituu maksassa, jossa epoksiidi-metabolireitti on tärkein, tuuttaen päämetaboliteina 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 entsyyymijärjestelmän autoinduktio) keskimäärin 16–24 tuntia; muita maksan mikrosomaalisia entsyyymejä 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 metaboliteina) ja 28 % ulosteeseen.

Eri potilasryhmät

Läkkääät (≥ 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 ihmisiille. 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 siedettävyys 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 ihmisiillä.

Genotoksisuus

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

Terveiden ihmisten veren lymfosyytien *in vitro*-analyysissä karbamatsepiiniin 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 suoritetusta eläinkokeesta saadun kumulatiivisen tiedon perusteella karbamatsepiinilla ei ole tai on vain vähän teratogenista vaikutusta ihmisiä käytettävillä annoksilla. Karbamatsepiinin epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia ei ole voitu kuitenkaan sulkea pois riittämättömiä eläinkokeiden perusteella. Erässä rotilla suoritetussa lisääntymistutkimuksessa 192 mg/kg/vrk karbamatsepiinia saaneiden rottien imetettävien jälkeläisten painon nousun 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

19.6.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neurotol slow 100 mg tablett
Neurotol slow 200 mg tablett
Neurotol slow 300 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Laktos(i form av monohydrat) (14,3 mg/100 mg tablett, 28,5 mg/200 mg tablett eller 42,8 mg/300 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Neurotol slow 100 mg

Tablett. Vit, rund, konvex, odrägerad tablett med brytskåra, diameter 9 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Neurotol slow 200 mg

Tablett. Vit, rund, konvex, odrägerad tablett med brytskåra, diameter 11 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Neurotol slow 300 mg

Tablett. Vit, rund, jämn, odrägerad tablett med brytskåra, diameter 13 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

- generaliserade toniskt-kloniska anfall
- partiella anfall eller partiella enkla eller komplexa anfall, som kan vara associerade med medvetandeförlust.

Karbamazepin ger oftast ingen nytta vid absenser (petit mal) eller vid behandling av myokloniska anfall (se avsnitt 4.4).

Behandling av manisk episod vid manisk-depressiv (bipolär) sjukdom.

Alkoholabstinens.

Trigeminusneuralgi.

Smärtsam diabetesneuropati.

Rastlöshetstillstånd hos barn med utvecklingsstörning.

Användningsbegränsning: Preparatet får användas med indikationen manisk episod vid manisk-depressiv sjukdom endast med ordination av specialistläkare i psykiatri och fortsättningsbehandling påbörjad av dem, samt i psykiatriska sjukhus och center för mental hälsa och öppenvård övervakad av dessa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

På grund av läkemedelsinteraktioner och olika farmakokinetik hos antiepileptika ska försiktighet iakttas vid val av karbamazepindos hos äldre personer.

Epilepsi

Karbamazepin bör, om möjligt, användas som monoterapi.

Behandlingen påbörjas med en låg dos som gradvis höjs tills optimal effekt uppnås.

Karbamazepindosen ska anpassas efter behovet för den enskilda patienten, så att prevalensen av anfallen fås under kontroll. Bestämning av karbamazepinkoncentrationen i plasma kan underlätta upphittande av den optimala dosen. Vid behandling av epilepsi behövs i allmänhet en karbamazepindos som i plasma ger upphov till en karbamazepinkoncentration på cirka 4–12 mikrogram/ml (17–50 mikromol/liter). Se avsnitt 4.4.

Tillägg av karbamazepin till en annan epilepsimedicinering ska ske gradvis samtidigt som den preexisterande medicineringen bibehålls och vid behov genomgår en dosförändring (se avsnitt 4.5).

Vuxna

Initialt 100–200 mg en eller två gånger per dygn. Dosen ska höjas långsamt – oftast till dosen 400 mg 2–3 gånger per dygn – tills optimalt svar uppnås. Hos en del patienter kan 1 600 mg eller 2 000 mg per dygn vara nödvändigt.

Pediatrisk population

För 4-åringar och barn yngre än detta rekommenderas en initialdos på 20–60 mg per dygn, och dosen höjs med 20–60 mg per dygn varannan dag. Behandling av över 4-åringar kan initieras med dosen 100 mg per dygn och dosen höjs med 100 mg varje vecka.

Underhållsdos: 10–20 mg/kg/dygn uppdelat i deldoser.

Under 1-åringar: 100–200 mg/dygn

1–5-åringar: 200–400 mg/dygn

6–10-åringar: 400–600 mg/dygn

11–15-åringar: 600–1 000 mg/dygn

Administrering är mest flexibelt med 100 mg tablett(er). Även andra barnlämpliga läkemedelsformer kan vara tillgängliga.

Över 15-åringar: 800–1 200 mg/dygn (samma dos som för vuxna)

Maximal rekommenderad dos:

Under 6-åringar: 35 mg/kg/dygn

6–15-åringar: 1 000 mg/dygn

Över 15-åringar: 1 200 mg/dygn

Trigeminusneuralgi

Behandlingen inleds med en dygnsdos på 200–400 mg som gradvis ökas tills analgetisk effekt erhålls. Vanligen är 600–800 mg/dygn uppdelat på 3–4 deldoser en tillräcklig dos. Därefter ska dosen gradvis minskas till den lägsta möjliga underhållsdosen. Till äldre (≥ 65 år) rekommenderas initialt 100 mg

två gånger per dygn. Den högsta rekommenderade dosen är 1 200 mg/dygn. Då en smärtstillande effekt har uppnåtts strävas gradvis avslutning av läkemedelsbehandlingen tills patienten får en ny smärtattack.

Alkoholabstinens

Den genomsnittliga dosen är 600 mg per dygn (uppdelat i tre deldoser). I svåra fall kan dosen höjas under de första behandlingsdagarna till t.ex. 1 200 mg per dygn uppdelat i tre deldoser. Vid behandling av svåra abstinenssymtom bör karbamazepin till en början kombineras med sedativ-hypnotiska läkemedel (t.ex. klometiazol, klordiazepoxid). Efter den akuta fasen kan karbamazepin användas som monoterapi.

Diabetesneuropati

Vanligtvis 200 mg 2–4 gånger per dygn.

Behandling av manisk episod i manisk-depressiv (bipolär) sjukdom

400–1 600 mg per dygn (vanligtvis 400–600 mg per dygn) uppdelat i 2–3 deldoser. Vid behandling av akut manisk episod ska dosen höjas ganska fort.

Patienter med hankinesiskt och thailändskt ursprung

Patienter med hankinesiskt och thailändskt ursprung ska, om möjligt, testas för HLA-B*1502-allelen innan inledande av behandlingen, eftersom bärare av HLA-B*1502-allelen har en kraftigt förhöjd risk att utveckla svårt Stevens–Johnsons syndrom i samband med karbamazepinbehandling (se avsnitt 4.4 för information om genetiska tester och hudreaktioner).

Särskilda patientgrupper

Lever- eller njursvikt

Information om famakokinetiken för karbamazepin hos patienter med lever- eller njursvikt saknas.

Administreringssätt

Neurotol slow-tabletterna kan tas i samband med en måltid, efter en måltid eller mellan måltider tillsammans med vätska. Neurotol slow-tabletterna ska sväljas hela eller delade tillsammans med vätska utan att tugga eller krossa dem. Tack vare egenskaperna hos Neurotol slow-tabletterna (långsam, jämn frisättning av läkemedlet) kan de användas doserade två gånger per dag.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller strukturellt besläktade ämnen (t.ex. tricykliska antidepressiva) eller mot något hjälpmägne som anges i avsnitt 6.1.
- Störningar i atrioventrikulär retledning.
- Hepatisk porfyri (t.ex. akut intermittent porfyri, *porphyria variegata*, *porphyria cutanea tarda*).
- Benmärgsdepression i anamnesen.
- Samtidig användning med hämmare av monoaminoxidaser (MAO) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Karbamazepin ska användas endast under en läkares uppsyn. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av karbamazepin till patienter som har haft funktionsstörningar i hjärtat, levern eller njurarna, hematologiska biverkningar orsakade av andra läkemedel eller patienter som tidigare varit tvungna att avbryta en karbamazepinbehandling. I dessa fall ska karbamazepin endast förskrivas efter en kritisk nytta-/riskbedömning och efter en noggrann medicinsk undersökning.

Hematologiska effekter

I samband med karbamazepinbehandling har aplastisk anemi och agranulocytos rapporterats. På grund av den mycket låga frekvensen av dessa tillstånd är det dock svårt att genomföra en önskvärd nytta-riskutvärdering gällande karbamazepin. I en obehandlad population uppskattas risken för agranulocytos och aplastisk anemi i allmänhet vara ca 4,7 personer/1 000 000/år för agranulocytos och 2 personer/1 000 000/år för aplastisk anemi.

Övergående eller bestående minskning av mängden trombocyter eller leukocyter förekommer ibland eller ofta i samband med användning av karbamazepin. I de flesta fallen har dessa symptom ändå visat sig vara övergående och det är osannolikt att de skulle indikera på uppkomsten av aplastisk anemi eller agranulocytos. Trots detta ska fullständig blodbild (inklusive trombocyter, retikulocyter och järn i serum) undersökas innan behandlingen och med regelbundna mellanrum efter påbörjad behandling.

Ifall låga eller klart minskade koncentrationer av leukocyter eller trombocyter observeras under karbamazepinbehandling ska patienten och den fullständiga blodbilden övervakas noggrant. Karbamazepinbehandlingen ska avbrytas vid minsta tecken på en betydande funktionsstörning i benmärgen.

Patienten ska informeras om första symptom associerade med möjliga hematologiska biverkningar. Detsamma gäller hud- och leverreaktioner. Patienten ska uppmanas att omedelbart ta kontakt med vårdgivande läkare ifall feber, halsont, utslag, hematom, lätt uppkommende sår eller blödningar i munnens slemhinna förekommer.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner, såsom toxisk epidermal nekroly (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. I länder med en population av främst kaukasiskt ursprung uppskattas dessa reaktioner inträffa hos 1–6/10 000 nya användare. I vissa asiatiska länder uppskattas risken till 10-faldig.

Patienter ska informeras om symptomen på hudreaktionerna och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Risken för SJS och TEN är som störst under de första behandlingsveckorna. Om symptom på SJS eller TEN (t.ex. progressivt utslag ofta förknippad med blåsor eller skadade slemhinnor) uppkommer, ska karbamazepinbehandlingen avslutas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symptomen ger bäst resultat för att kontrollera symptomen av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande av läkemedlet leder till en bättre prognos. Om patienten utvecklat SJS eller TEN vid användning av karbamazepin, får denna patient aldrig behandlas med karbamazepin igen.

Farmakogenomik

Det finns allt fler belägg för att olika HLA-alleler predisponerar patienter för immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

Allel HLA-B*1502 i hankinesiskt, thailändsk och andra asiatiska populationer

Allelen HLA-B*1502 hos patienter av hankinesiskt och thailändskt ursprung har visats ha ett starkt samband med risken av att utveckla den svåra hudreaktionen, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) vid behandling med karbamazepin. Cirka 10 % av den hankinesiska och thailändska populationen bär på allelen HLA-B*1502. Om möjligt, ska dessa patienter testas för allelen HLA-B*1502 innan karbamazepinbehandlingen inleds (se avsnitt 4.2 och ”Information till hälso- och sjukvårdspersonal”). Om testresultatet är positivt, får behandlingen med karbamazepin endast påbörjas i de situationer där ingen alternativ behandling är möjlig. Patienter som testar negativt för HLA-B*1502 har låg risk för utveckling av SJS. Reaktionen är fortfarande möjlig, dock sällsynt.

Det finns vissa uppgifter som tyder på en ökad risk för allvarlig karbamazepinassocierad TEN/SJS även i andra asiatiska populationer. Eftersom allelen HLA-B*1502 är vanligt förekommande i andra

asiatiska populationer (t.ex. över 15 % på Filippinerna och Malaysia), kan testning av patienter tillhörande riskgrupper övervägas.

Frekvensen av allelen HLA-B*1502 är försumbar (< 1 %) i t.ex. populationer av europeisk och afrikansk härkomst, latinamerikaner, japaner och koreaner.

Allel HLA-A*3101 i populationer av europeisk och japansk härkomst

Det finns vissa uppgifter som tyder på att allelen HLA-A*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepininducerad hudbiverkning hos patienter med europeisk och japansk härkomst. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), eller mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP) samt makulopapulösa utslag (se avsnitt 4.8).

Frekvensen av allelen HLA-A*3101 varierar brett mellan olika etniska populationer med en prevalens på 2–5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen.

Allelen HLA-A*3101 kan öka karbamazepininducerade hudreaktioner (vanligtvis mindre allvarliga) från 5,0 % i populationen till i genomsnitt 26,0 % bland individer med europeisk härkomst. Dess frånvaro kan däremot minska risken från 5,0 % till 3,8 %.

Det finns otillräckliga data för att stödja en rekommendation för screening av HLA-A*3101-allelen innan behandling med karbamazepin påbörjas.

Om patienter av europeiskt eller japanskt ursprung visar sig bära på alell HLA-A*3101 kan karbamazepinbehandling övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

Andra hudreaktioner

Lindriga hudreaktioner som vanligen är ofarliga och övergående, t.ex. enstaka fläckigt eller papulöst utslag kan förekomma. De försvinner vanligtvis inom några dagar eller inom en vecka vid fortsatt behandling eller efter dosminskning. Eftersom det kan vara svårt att differentiera tidiga tecken på allvarliga hudreaktioner från lindriga övergående hudreaktioner, ska patienterna hållas under noggrann övervakning och vid möjlig förvärring av reaktionen under fortsatt behandling ska omedelbart avbrytande av läkemedlet övervägas. HLA-B*1502-allelen har ej visats förutsäga risken för lindrigare hudreaktioner, såsom risken för antikonvulsivt överkänslighetssyndrom eller icke-allvarligt utslag (papulöst utslag), orsakade av behandling med karbamazepin.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Om test för förekomst av allelen HLA-B*1502 utförs, rekommenderas högupplöst "HLAB*1502-genotyping"-test. Testet är positivt om en eller två HLA-B*1502-alleler detekteras och negativt om inga HLA-B*1502-alleler detekteras.

Överkänslighet

Klass I (omedelbara) överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, rodnad, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion, har rapporterats för karbamazepin. Ifall patienten utvecklar denna typs reaktioner under karbamazepinbehandlingen, ska användningen av läkemedlet avbrytas och alternativ behandling påbörjas. Karbamazepin kan utlösa överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), en födröjd överkänslighet av multiorgan karaktär med möjliga symtom som feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymphom, artralgia, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, förändringar i blodvärden beskrivande leverfunktion och ett syndrom där intrahepatiska gallvägar destrueras och försvinner (vanishing bile duct syndrome). Dessa symtom kan förekomma i olika kombinationer. Dessa effekter kan påverka även andra organ (t.ex. lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon) (se avsnitt 4.8).

Korsöverkänslighet har observerats mellan karbamazepin och andra aromatiska antiepileptika (fenytoin, lamotrigin, oxkarbazepin och fenobarbital). Korsöverkänslighet mellan karbamazepin och oxkarbazepin kan förekomma hos cirka 25–30 % av patienterna. Försiktighet ska iakttas om patienten

fått en hudreaktion från något läkemedel tillhörande denna läkemedelsgrupp. Generellt gäller att administreringen av karbamazepin ska avbrytas omgående om tecken eller symptom som tyder på överkänslighetsreaktion uppträder.

Anfall

Karbamazepin ska användas med försiktighet vid behandling av blandade epilepsiformer med typiska eller atypiska absensfall. I dessa situationer kan karbamazepin förvärra anfallen. Behandlingen med karbamazepin ska avbrytas om anfallen förvärras.

Leverfunktion

Funktionstester för lever ska göras innan behandlingen inleds och funktionen av levern ska följas med regelbundna mellanrum under behandlingen, särskilt hos äldre patienter och patienter som har haft en leversjukdom. Karbamazepinbehandlingen ska avbrytas omedelbart om patienten uppvisar tecken eller symptom på funktionsstörning i levern (en aktiv leversjukdom utvecklas) eller om befintlig nedsatt leverfunktion förvärras.

Njurfunktion

Fullständigt urinprov och fastställning av ureakvävekoncentrationen i blodet rekommenderas innan behandlingen inleds och med regelbundna mellanrum under behandlingen.

Hyponatremi

Det är känt att hyponatremi förekommer i samband med karbamazepinbehandling. Hos patienter med låg natriumkoncentration i serum på grund av njurfunktionen eller hos patienter som samtidigt behandles med läkemedel som sänker plasmakoncentrationen av natrium (t.ex. diureтика, läkemedel som påverkar atypisk ADH-sekretion) ska natriumnivån i serum mätas innan behandling med karbamazepin påbörjas. Därefter ska natriumnivån i serum mätas efter ungefär två veckor efter inledd behandling och därefter en gång i månaden under de tre första behandlingsmånaderna eller enligt kliniskt behov. Dessa riskfaktorer kan gälla särskilt äldre patienter. Om hyponatremi observeras hos patienter, är det viktigt att begränsa vattenintaget.

Hypotyreos

Karbamazepin kan minska serumkoncentrationer av tyroideahormon via enzyminduktion varvid en ökning av ersättningsdosen med tyroideahormon för patienter som behandles med det krävs. Därmed rekommenderas övervakning av sköldkörtelfunktionen för justering av ersättningsdosen med tyroideahormon.

Antikolinerga effekter

En lindrig antikolinerg effekt har observerats med karbamazepin. Patienter med förhöjt intraokulärt tryck och urinretention ska därför övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Psykiatriska effekter

Det ska observeras att karbamazepin kan aktivera latent psykos och kan hos äldre patienter orsaka förvirring och/eller agitation.

Självdestruktiva tankar och beteende har rapporterats hos patienter som behandles med antiepileptika, oberoende indikation. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika visade en litet ökad risk för självdestruktiva tankar och beteende. Mekanismen för denna riskförhöjning är inte känd och kan inte heller uteslutas för användare av karbamazepin. Patienter ska övervakas för självdestruktiva tankar och beteende och behovet av lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och deras anhöriga) ska rådas till att kontakta läkare om självdestruktiva tankar eller beteende förekommer.

Fertila kvinnor

Karbamazepin kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6).

Karbamazepin ska inte ges till fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret om de tar karbamazepin under graviditeten.

Innan behandling med karbamazepin påbörjas hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin leda till utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se nedan ”Endokrina effekter” samt avsnitt 4.5 och 4.6).

Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar karbamazepin.

Endokrina effekter

På grund av enzyminduktionen kan karbamazepin reducera den terapeutiska effekten av preparat som innehåller östrogen/progesteron (t.ex. avsaknad av preventiv effekt). Fertila kvinnor ska därför rådas att överväga alternativa preventivmetoder under behandling med karbamazepin (se ovan ”Fertila kvinnor” samt avsnitt 4.5 och 4.6). Hos kvinnor som samtidigt använder hormonella preventivpreparat och karbamazepin kan genombrottsblödningar på grund av sänkta hormonnivåer i plasma förekomma.

Övervakning av plasmakoncentrationer

Även om sambandet mellan dos och plasmakoncentrationen av karbamazepin, samt mellan plasmakoncentrationen av karbamazepin och klinisk effekt eller tolerans är svagt, kan övervakning av plasmakoncentrationerna av karbamazepin vara till nytta i följande situationer: signifikant ökning av anfall, uppföljning av behandlingsförlsamhet, graviditet, behandling av barn och ungdomar samt vid misstanke om absorptionsstörningar eller toxicitet som följd av interaktion.

På grund av risken för interaktion ska särskild försiktighet iakttas vid inledning eller avslutning av karbamazepinmedicinering hos patient som behandlas med andra läkemedel eller vid insättning av ny medicinering hos patient som behandlas med karbamazepin (se avsnitt 4.5). Koncentrationen av läkemedel med snävt terapeutiskt index ska övervakas.

Dosminskning och avbrytning av behandling

Abrupt avbrytning av karbamazepinbehandling kan öka frekvensen av anfall, varvid karbamazepinbehandlingen ska avslutas med en gradvis minskning av dosen under sex månaders tid. Om karbamazepinbehandlingen hos epileptiker måste avbrytas abrupt, ska ett lämpligt tilläggsläkemedel användas vid överflyttning till annan antiepileptika.

Korsöverkänslighet kan förekomma mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin, primidon och fenobarbital).

Fall

Behandling med karbamazepin har förknippats med ataxi, yrsel, sömnighet, hypotension, konfusion och sedering (se avsnitt 4.8) som kan leda till fall och därmed risk för frakturer eller andra skador. För patienter med långvarig karbamazepinbehandling och med sjukdom, tillstånd eller läkemedel som kan förvärra dessa effekter, ska en fullständig riskbedömning för fall regelbundet övervägas.

Övrigt

Långtidsbehandling (över 6 månader) med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer i levern kan leda till en aktiv brist på vitamin D och till utvecklingen av osteomalaci. Denna risk är som störst vid institutionsvård och andra situationer med otillräcklig exponering för solljus.

Hjälppännen

Neurotol slow-tabletter innehåller laktos (i form av monohydrat). Patienter med något av följande sällsynta ärltliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller

glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) har identifierats som det viktigaste enzymet som katalyserar bildningen av den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationerna av karbamazepin, varvid biverkningarna kan öka. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och karbamazepin kan försnabba metaboliseringen av karbamazepin, varvid plasmakoncentrationerna av karbamazepin kan minska och dess terapeutiska effekt försvagas. Utsättning av CYP3A4-inducerare kan på motsvarande sätt minska metaboliseringshastigheten av karbamazepin och leda till en ökad plasmakoncentration av karbamazepin.

Karbamazepin är en potent inducerare av CYP3A4 och andra enzymesystem av fas I och II i levern och kan därför minska plasmakoncentrationen av andra läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP3A4, genom att inducera deras metabolism.

Människans mikrosomala epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som är ansvarigt för bildningen av 10,11-transdioliderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid. Samtidig administrering av humana mikrosomala epoxidhydrolashämmare kan leda till en förhöjning i plasmakoncentrationen av karbamazepin-10,11-epoxid.

Kontraindikationinducerade interaktioner

Användning av karbamazepin rekommenderas inte i kombination med monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare), eftersom kombinationen kan öka risken för arytmier. Därtill är MAO-hämmare strukturellt besläktade med tricykliska antidepressiva och därmed är överkänslighetsreaktioner möjliga (se avsnitt 4.3). Innan behandling med karbamazepin inleds rekommenderas minst 2 veckor efter utsättning av MAO-hämmare förflyta, om den kliniska situationen tillåter.

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av karbamazepin

Eftersom förhöjda karbamazepinkoncentrationer kan resultera i biverkningar (t.ex. känsla av yrsel, sömnighet, ataxi, diplopi), ska karbamazepindosen anpassas ändamålsenligt och/eller plasmakoncentrationerna av karbamazepin övervakas vid samtidig administrering med följande läkemedel:

Analgetika och anti-inflammatoriska läkemedel: dextropropoxifen, ibuprofen

Androgener: danazol

Mikrobläkemedel: makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, troleandomycin, josamycin, klaritromycin), ciprofloxacin, metronidazol

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

Antiepileptika: stiripentol, i kombination med vigabatrin kan plasmakoncentrationen av karbamazepin antingen stiga eller sjunka.

Antimykotika: antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, mikonazol), terbinafin

Antihistaminer: loratadin, terfenadin

Tuberkulosläkemedel: isoniazid

Virushämmende läkemedel: HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir)

Karbanhydrashämmare: acetazolamid

Kardiovaskulära medel: verapamil, diltiazem

Gastrointestinala medel: möjligent cimetidin, omeprazol

Muskelavslappnande medel: oxibutynin, dantrolen

Trombocytaggregationshämmande medel: tiklopidin

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

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

Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid kan leda till biverkningar (t.ex. yrsel, sömnighet, ataxi, diplopi), ska doseringen av karbamazepin anpassas och/eller plasmakoncentrationerna följs upp, vid samtidigt användning av de substanser som beskrivs nedan:

Neuroleptika: loxapin, kvetiapin samt

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

Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin

Karbamazepindosen kan kräva utvärdering vid samtidig användning med följande läkemedel:

Antiepileptika: felbamat*, fenobarbital, fensuximid, fenytoin**, fosfenytoin, metsuximid, oxkarbazepin, primidon samt möjliga klonazepam, även om informationen är delvis motstridig
* = Samtidig användning med felbamat kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin samtidigt som karbamazepinepoxidkoncentrationen kan stiga och felbamatkonzentrationen minska.

** = För att undvika fenytointoxicitet och för låg behandlingsnivå av karbamazepinkonzentration i plasma bör fenytoinhalten i plasma justeras till 13 mikrogram/ml innan karbamazepin läggs till i patientens medicinering. Både höjning och sänkning av fenytoinkonzentrationen i plasma har rapporterats som följd av effekten av karbamazepin. Fenytoin har även visats sänka karbamazepinkonzentrationen i plasma. För att undvika fenytointoxicitet eller plasmanivåer av karbamazepin som underskrider den terapeutiska effekten ska plasmakoncentrationen av de båda läkemedlen övervakas under dosjustering och dosen justeras i enlighet med detta. Se även avsnitt 4.5 Karbamazepinets effekter på andra samtidigt administrerade läkemedels plasmakoncentrationer.

Antineoplastiska läkemedel: doxorubicin, cisplatin

Tuberkulosläkemedel: rifampicin

Bronkodilaterande medel eller läkemedel mot astma: teofyllin, aminofyllin

Antivirala läkemedel: efavirenz

Läkemedel för hudsjukdomar: isotretinoin har rapporterats ändra biotillgängligheten och/eller clearance hos plasmats karbamazepin och dess 10,11-epoxid; därför ska karbamazepinkonzentrationerna i plasma övervakas.

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

Effekter av karbamazepin på plasmakoncentrationer av andra läkemedel som tas samtidigt

Karbamazepin kan reducera plasmakoncentrationen av vissa läkemedel och försvaga eller även hämma deras effekt. En dosjustering enligt det kliniska svaret kan vara nödvändig hos följande läkemedel:

Analgetika och anti-inflammatoriska medel: metadon, buprenorfin, paracetamol (mängden av den levertoxiska metaboliten i paracetamol kan öka som en följd av karbamazepinets effekt. Samtidig och långvarig användning av karbamazepin och paracetamol kan vara associerat med leverotoxicitet), fenazon (antipyrin), tramadol

Mikrobläkemedel: doxycyklin, rifabutin (karbamazepin kan minska plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten av rifabutin och därmed minska rifabutinets antimikrobiella effekt och kan leda till utvecklingen av en möjlig rifabutinresistens)

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

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

Antiemetika: aprepitant

Antiepileptika: etosuximid, felbamat, klobazam, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, tiagabin, topiramat, valproat, zonisamid, primidon. För att undvika fenytointoxicitet och för låg behandlingsnivå av karbamazepinkonzentration i plasma bör fenytoinhalten i plasma justeras till 13 mikrogram/ml

innan karbamazepin läggs till i patientens medicinering. Både höjning och sänkning av fenytoinkoncentrationen i plasma har rapporterats som följd av effekten av karbamazepin. Fenytoin har även visats sänka karbamazepinkoncentrationen i plasma. För att undvika fenytointoxicitet eller plasmanivåer av karbamazepin som underskrider den terapeutiska effekten ska plasmakoncentrationen av de båda läkemedlen övervakas under dostitrering och dosen justeras i enlighet med detta. Se även avsnitt 4.5 ”Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin”.

Det finns vissa rapporter om förhöjda mefenytoinkoncentrationer i plasma.

Antimykotika: itrakonazol, vorikonazol. Kombinerad användning av karbamazepin och azol-antimykotika kan försvaga eller hämma den antifungala effekten av azoler på grund av den karbamazepininducerade induktionen av metabolismen.

Anthelmintika: prazikvantel, albendazol

Antineoplastika: imatinib, cyklofosfamid, temsirolimus, erlotinib, lapatinib, irinotekan

Antipsykotika: klozapin, haloperidol och bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon

Antivirala läkemedel: HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, sakvinavir), efavirenz

Anxiolytika: alprazolam, midazolam, klonazepam

Bronkodilaterande medel eller läkemedel mot astma: teofyllin

Preventivmedel: hormonella preventivmedel (alternativa preventivmedel bör övervägas, se avsnitt 4.4 ”Fertila kvinnor”, ”Endokrina effekter” samt 4.6)

Kardiovaskulära medel: kalciumentagonister (dihydropyridingruppen), t.ex. felodipin och nimodipin, digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, serivastatin, ivabradin

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

Läkemedel vid erektildysfunktion: tadalafil

Immunsuppressiva läkemedel: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

Läkemedel mot sköldkörtelproblem: levotyroxin

Andra interaktioner: östrogen- och/eller progesteroninnehållande preparat

Särskilda iakttagelser vid kombinationsmedicinering

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

En farmakodynamisk interaktion mellan karbamazepin och serotoninåterupptagshämmare (t.ex. fluoxetin, paroxetin) är möjlig (risk för serotonininsyndrom).

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

Samtidig användning av karbamazepin och litium, metoklopramid eller lamotrigin eller karbamazepin och neuroleptika (haloperidol, tioridazin) kan orsaka ökade neurologiska biverkningar (med den senare kombinationen även med ”terapeutiska koncentrationer”).

Samtidig användning av karbamazepin och vissa diuretika (t.ex. hydroklortiazid, furosemid) kan orsaka hyponatremi.

Karbamazepin kan minska effekten av icke-depolariseraende muskelrelaxantia (t.ex. pankuron, vekuron, rokuron). Dosen kan behöva höjas och patienter ska övervakas noga ifall av en snabbare återhämtning från neuromuskulär blockad än väntat.

Liksom andra psykoaktiva läkemedel kan karbamazepin reducera alkoholtoleransen; därför rekommenderas patienter avhålla sig från alkohol under behandling med karbamazepin.

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

Effekter på serologiska tester

Karbamazepin kan störa koncentrationsmätning av perfenazin mätt med HPLC-metoden, varvid plasmakoncentrationen av perfenazin verkar högre än i verkligheten.

Karbamazepin och dess 10,11-epoxidmetabolit kan orsaka falskt positivt testresultat av tricykliska antidepressiva vid fluorescenspolariseringande immunoassay.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk förknippad med antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Alla fertila kvinnor som får antiepileptisk behandling, och särskilt kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida, ska ges rådgivning av specialistläkare om potentiella risker för foster vilka kan orsakas av både epileptiska anfall och antiepileptisk behandling.

Plötsligt avbruten antiepileptisk behandling ska undvikas, eftersom detta kan leda till epileptiska anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi är att föredra vid behandling av epilepsi under graviditet när så är möjligt, eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptiska läkemedel som läkemedlet kombineras med.

Risk förknippad med karbamazepin:

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

Karbamazepin ska inte användas under graviditet om inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om, och förstå riskerna, med att ta karbamazepin under graviditet.

Det finns uppgifter som tyder på att risken för missbildning med karbamazepin kan vara dosberoende. Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, ska lägsta effektiva dos av karbamazepin användas och monoterapi eftersträvas, dessutom rekommenderas övervakning av plasmanivåerna.

Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av behandlingsintervallet 4–12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av gravida kvinnor.

Vissa antiepileptiska läkemedel, såsom karbamazepin, har rapporterats minska folatnivåerna i serum. Denna brist kan bidra till den ökade incidensen av medfödda missbildningar hos barn till behandlade kvinnor med epilepsi. Tillskott av folsyra rekommenderas före och under graviditet. För att förebygga blödningsrubbningar hos barnet har det också rekommenderats att vitamin K1 ges till modern under graviditetens sista veckor och till det nyfödda barnet.

I några fall har anfall och/eller andningsdepression rapporterats hos nyfödda vars mödrar samtidigt använt karbamazepin och ett annat antikonvulsivt läkemedel under graviditet. Det har även rapporterats några fall av kräkning, diarré och/eller minskad aptit hos den nyfödda associerat med

moderns användning av karbamazepinpreparat under graviditet. Dessa symtom kan tyda på en utsättningsreaktion hos barnet.

Om en kvinna planerar att bli gravid, ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling innan befruktningskoden och innan kvinnan slutar med preventivmedel. Om en kvinna blir gravid medan hon tar karbamazepin, ska hon remitteras till en specialistläkare för omprövning av behandlingen med karbamazepin och övervägande av andra behandlingsalternativ.

Fertila kvinnor/preventivmedel

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

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.5). Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder. Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

Amning

Karbamazepin och dess huvudmetabolit, karbamazepin-epoxid, utsöndras i modersmjölken där de utgör cirka 25–60 % av plasmans totalkoncentration (se avsnitt 5.2). Fördelarna med amning ska vägas mot risken för biverkningar hos barnet, som dock är liten. Mödrar som behandlas med karbamazepin kan amma sina barn förutsatt att barnet observeras för möjliga biverkningar (t.ex. överdriven sömnighet, allergisk hudreaktion). En del kolestatisk hepatit har rapporterats hos nyfödda som exponerats för karbamazepin innan födsel eller under amning. Därför ska ammade nyfödda, vars mödrar behandlas med karbamazepin, övervakas noggrant avseende biverkningarna i lever och galla.

Fertilitet

I vissa sällsynta fall har det rapporterats om försämrad manlig fertilitet och/eller onormal spermatogenes.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens reaktionsförmåga kan försämrmas av de sjukdomsinducerade anfallen eller biverkningarna förknippade med användning av karbamazepin, inklusive känsla av svindel, sömnighet, ataxi, diplopi, nedsatt ackommodation och dimsyn, särskilt i början av behandlingen eller i samband med dosförändringar. Patienter som behandlas med karbamazepin ska därför iaktta försiktighet vid framförning av fordon eller användning av farliga maskiner.

4.8 Biverkningar

Vissa typer av biverkningar är mycket vanliga eller vanliga särskilt i början av behandlingen med karbamazepin, vid en för hög initialdos eller hos äldre. Exempel på dessa biverkningar är symtom i centrala nervsystemet (känsla av svindel, huvudvärk, ataxi, sömnighet, trötthet, diplopi), gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar) och allergiska hudreaktioner. Dosberoende biverkningar försvinner vanligen spontant efter några dagar eller vid tillfällig dosreduktion.

Biverkningar kan undvikas genom att långsamt höja dosen i början av behandlingen och genom att använda preparat som frisätter läkemedlet långsamt (Neurotol slow). Symtom i centrala nervsystemet kan tyda på en relativ överdosering eller signifikant variation i plasmakoncentrationen. I dessa fall rekommenderas mätning av plasmakoncentrationerna av karbamazepin.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
 Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)
 Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)
 Sällsynta ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)
 Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfssystemet	Leukopeni	Trombo-cytopeni, eosinofili		Leukocytos, lymfadenopati	Agranulocytos, aplastisk anemi, pancytopeni, röd blodkropps-aplasi, anemi, megaloblastisk anemi, retikulocytos, hemolytisk anemi	
Immun-systemet				Fördrojd överkänslighetsreaktion som innefattar flera organ med symtom som inträffas i olika kombinatörer, såsom feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, förstorad lever eller mjälte, onormala levervärden och syndrom där intrahepatiska gallvägar destrueras och försvinner. Symtom kan även uppträda i andra organ (t.ex. i lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon)	Anafylaktiska reaktioner, angioödem, hypogammaglobulinemi	
Endokrina systemet		Svullnad, vätske-retention, viktökning, hyponatremi, minskad			Gynekomasti hos män, galaktorré hos kvinnor	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	osmolalitet i blodet orsakad av liknande effekt som med antidiuretiskt hormon (ADH) och som kan i sällsynta fall leda till svår vätske-retention ("vatten-förgiftning") och förknippad letargi, kräkningar, huvudvärk, förvirrings-tillstånd, neurologiska störningar					
Metabolism och nutrition				Brist på folsyra, minskad aptit	Akut porfyri (akut intermittent porfyri och <i>porphyria variegata</i>), icke-akut porfyri (<i>porphyria cutanea tarda</i>)	Hyper-ammonemi
Psykiatriska tillstånd				Hallucinatior-ner (syn- eller hörselhalluci-nationer), depression, rastlöshet, aggression, agitation, konfusion	Aktivering av psykos	
Centrala och perifera nervsystemet	Känsla av svindel, ataxi, sömnighet	Huvudvärk, diplopi	Ofrivilliga avvikande rörelser (t.ex. tremor, "flapping tremor", dystonier, ryckningar i muskler) nystagmus	Karbamazepi nprovokerade myoklona och atona anfall samt absensfall, kognitiva och psykomotoriska besvär främst vid höga koncentratio-ner, dyskinesi, störningar relaterade till ögonens rörelser,	Malignt neuroleptika-syndrom, aseptisk menigit med myoklonus och perifer eosinofili, smak-förändringar	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				talstörningar (t.ex. svårt att artikulera, grötigt tal), koreoatetos, perifer neuropati, parestesi och pares		
Ögon		Ackommodationsstörningar (t.ex. nedsatt synskärpa och dimsyn)			Linsgrumling, konjunktivit	
Öron och balansorgan					Hörselstörningar (t.ex. tinnitus), känslig och nedsatt hörsel, förändringar i uppfattningen av ljudets höjd	
Hjärtat				Ledningsstörningar i hjärtat	Bradykardi, arytmier, AV-block med eventuellt förknippad syncope, kongestiv hjärtsvikt, förvärrad kranskärlssjukdom	
Blodkärl				Hyper- eller hypotension	Cirkulationskollaps, tromboflebit, tromboembolier (t.ex. lungemboli)	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum					Pulmonella överkänslighetsreaktioner med typiska symtom som feber, andnöd, pneumonit eller pneumoni	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Muntorrhet	Diarré, förstopning	Övre buksmärta	Glossit och stomatit, pankreatit	
Lever och gallvägar				Ikterus, kolestatisk parenkymal (hepatocellulär) eller blandad hepatit, nekros direkt orsakad av	Granulomatös hepatit, leversvikt (som kan vara fatal)	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				levereffekten, syndrom där intrahepatiska gallvägar destrueras och försvinner		
Hud och subkutan vävnad	Allergisk dermatit, urtikaria, som kan vara svår		Exfoliativ dermatit, erytrodermi	Systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE), klåda	Allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS)* och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), ljuskänslighetsreaktion, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , pigmentförändringar, purpura, akne, hyperhidros, alopeci, hirsutism	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskel-svaghet	Artralgi, muskelvärk eller muskelkramper, metabolismstörningar i ben (sänkning av kalcium-koncentrationen i plasma och blodets 25-hydroxikolecalciferolkoncentration), vilket leder till osteomalaci/osteoporos	
Njurar och urinvägar					Njursvikt, tubulo-interstitiell nefrit, försvagad njurfunktion (t.ex. albuminuri, hematuri, oliguri, förhöjd ureakoncentration i blodet/azotemi), förändringar i urineringsfrekvens,	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktion sorgan och bröstkörtel					Sexuell funktions-nedsättning/ erekitionsstörningar, onormal spermatogenes (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)	urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre-ringsstället	Trötthet					
Under-sökningar och provtagningar	Förhöjda gamma-GT-värden (p.g.a. induktion av leverns mikrosomala enzymer; ej vanligen kliniskt signifikant)	Höjning av alkaliska fosfataser (AFOS) i blodet	Förhöjda trans-aminaser		Ökat intraokulärt tryck, förhöjda kolesterol-värden i blodet, förhöjda nivåer av HDL och triglycerider. Funktionsstörning av tyroidea: reducerade L-tyroxin-koncentrationer (fritt tyroxin, tyroxin, trijodtyronin) och förhöjd tyrotropin-koncentration i blodet (vanligtvis utan kliniska symtom), ökning av blodets prolaktinnivå	

* Även rapporterat som sällsynt i vissa länder i Asien: se även avsnitt 4.4.

Det finns ökade bevis angående associationen av genetiska markörer och förekomsten av hudbiverkningar, såsom SJS, TEN, DRESS, AGEP och makulopapulösa utslag. Hos japanska och europeiska patienter har dessa hudreaktioner rapporterats vara associerade med användningen av karbamazepin och närvaron av allelen HLA-A*3101. En annan genetisk markör, HLA-B*1502, har påvisats vara starkt relaterad till SJS- och TEN-syndrom bland individer med hankinesiskt, thailändskt eller annat asiatiskt ursprung.

Biverkningar från spontana rapporter (ingen känd frekvens)

Följande biverkningsinformation baserar sig på erfarenheter efter marknadsintroduktion, d.v.s. spontana biverkningsrapporter gällande karbamazepin och fall beskrivna i litteraturen. Eftersom

rapportering om biverkningar är frivilligt och populationen är av okänd storlek, är det inte möjligt att beräkna frekvensen av biverkningarna på ett tillförlitligt sätt, varför de klassificeras som ingen känd frekvens.

Infektioner och infestationer

Reaktivering av humant herpesvirus 6.

Blodet och lymfssystemet

Benmärgssvikt.

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Fall (förfnippade med ataxi, yrsel, sömnighet, hypotension, konfusion, sedering utlösta av behandling med karbamazepin) (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Minnesstörningar.

Magtarmkanalen

Kolit.

Immunsystemet

Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, d.v.s. DRESS).

Hud och subkutan vävnad

Akut generaliserad exantematos pustulos (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, d.v.s. AGEP), likenoid keratos, onykomades.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Efter långvarig behandling med karbamazepin har reducerad benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer rapporterats. Mekanismen för hur karbamazepin verkar på benmetabolismen är inte känd.

Undersökningar

Sänkt bentäthet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom

De symtom som tyder på överdosering av karbamazepin involverar vanligen centrala nervsystemet, hjärt- och kärlsystemet eller respirationssystemet samt de biverkningar som anges i avsnitt 4.8.

CNS

CNS-depression; desorientering i fråga om tid och rum, sänkt medvetandegrad, sömnighet, agitation, hallucinationer, koma, dimsyn, grötigt tal, dysartri, nystagmus, ataxi, dyskinesi, initialt hyperreflexi och senare hyporeflexi; mydriasis, konvulsioner, psykomotoriska störningar, myokloni, hypotermi.

Andningsorganen

Andningsdepression, lungödem.

Hjärt- och kärlsystemet

Takykardi, blodtryckssänkning eller tidvis -ökning, ledningsstörningar med ett ökat QRS-komplex, synkope i samband med hjärtstillestånd.

Magtarmkanalen

Kräkningar, födröjd tarmrörlighet och tömning.

Muskuloskeletala systemet

Några fall av rabdomyolys har rapporterats i samband med karbamazepintoxicitet.

Njurfunktion

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

Förändringar i laboratorievärden

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

Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot.

Behandlingen är initialt beroende på patientens kliniska tillstånd; patienten ska föras till sjukhus. Plasmakoncentrationen av karbamazepin ska kontrolleras för att bekräfta karbamazepinförgiftning och bestämning av överdosens storlek. Magsäckssköljning kan övervägas om en kort tid har gått efter intag av läkemedlet. Medicinskt kol ges. Patienten behandlas på intensivvård med hjärtövervakning och elektrolytbalansen korrigeras.

Särskilda anvisningar

Hemoperfusion med kol rekommenderas. Hemodialys är den mest effektiva behandlingsformen vid karbamazepinförgiftning. På grund av födröjd absorption är återfall samt förvärrade symtom på andra eller tredje dagen efter överdos förväntade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, Karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF01.

Karbamazepin har en effekt på både partiella (enkla eller komplexa symptom) och sekundära generaliserade partiella anfall och generaliserade tonisk-kloniska anfall, liksom även blandformade anfall.

Karbamazepin vid monoterapi för behandling av epilepsi har i kliniska studier observerats minska ångest och depression samt irritation och aggression särskilt hos barn och ungdomar. Den kognitiva och psykomotoriska prestationen har konstaterats försämras eller förbli oförändrad; dessa effekter har även varit dosberoende. Däremot har det i vissa studier konstaterats fördelaktiga effekter på alerhet och kognitiva funktioner/minnet.

Den kliniska neurotropa effekten av carbamazepin uppträder i flera neurologiska störningar. Till exempel hämmar carbamazepin smärtattacker förknippade med idiopatisk och sekundär trigeminusneuralgi; därtill används det för behandling av neural smärta i diverse tillstånd, såsom vid ryggmärgsförtvining (*tabes dorsalis*), posttraumatiska parestesier och postherpetisk neuralgi. Vid behandling av alkoholabstinens höjer carbamazepin den sänkta kramptröskeln och lindrar abstinenssymtom (t.ex. överirritation, tremor, stapplande gång). Vid *diabetes insipidus centralis* minskar carbamazepin urinmängden och lindrar känslan av törst.

Den psykotropa effekten av carbamazepin framträder i affektiva störningar, såsom vid behandling av akut mani och vid underhållsbehandling av (manis-depressiva) bipolära affektiva störningar antingen som monoterapi eller i kombination med neuroleptika, antidepressiva eller lithium, vid behandling av schizoaffektiva störningar och mani i accelererade faser i kombination med neuroleptika samt i "rapid cykling episoder".

Karbamazepin är en antikonvulsant och lindrigt analgetisk vars verkningsmekanism endast delvis är känd. Carbamazepin stabiliseras överstimulerade membraner av nervceller, blockerar nervcellernas upprepade elektriska urladdningar och minskar utspridning av den synaptiska känsligheten. Carbamazepin antas verka främst genom blockering av depolariserade neuroners bruks- och spänningskänsliga Na^+ -kanaler, varvid upprepade aktionspotentialer hämmas. Carbamazepin hindrar avvikande känslighet men stör endast i liten grad den normala signaleringen av nervsystemet.

Däremot kan hämning av glutamatfrisättning och stabilisering av nervcellsmembraner vara ansvariga för de antiepileptiska effekterna, medan hämning av dopaminets och noradrenalinets metabolism kan förklara de antimanaiska effekterna av carbamazepin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Relativt långsamt och nästintill fullständigt.

Plasmakoncentrationerna: Maximal plasmakoncentration med engångsdos av Neurotol Slow-tabletter uppnås inom 21 timmar. Vid användning av Neurotol Slow-tabletter minskar fluktuationer i plasmakoncentrationer signifikant. Det terapeutiska indexet i plasma vid steady state: ca 4–12 mikrog/ml, motsvarande 17–50 mikromol/l carbamazepin. Koncentrationen av carbamazepin-10,11-epoxid (farmakologiskt aktiv metabolit): ca 30 % av carbamazepinkoncentrationen.

Bindning till serumproteinet

Karbamazepin binder till serumproteinet 70–80-procentigt.

Distribution

Cerebrospinalvätska och saliv: 20–30 % av plasmakoncentrationen; modersmjölk: 25–60 % av plasmakoncentrationen; carbamazepin passerar placentan; distributionsvolym: 0,8–1,9 l/kg.

Metabolism

Karbamazepin metaboliseras i levern där epoxid-metabolismpassagen är den viktigaste och producerar 10,11-transdiolderivat och dess glukuronid som huvudmetaboliter. Cytokrom P450 3A har konstaterats vara huvudansvarig för bildningen av farmakologiskt aktiv karbamazepin-10,11-epoxid ur karbamazepin. Humant mikrosomalt epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid.

Eliminering

Elimineringens halveringstid i plasma med en engångsdos är i genomsnitt 36 timmar; med en kontinuerlig dosering (autoinduktion av leverns mikrosomala enzymssystem) i genomsnitt 16–24 timmar; vid samtidig användning med andra läkemedel som inducerar leverns mikrosomala enzymer (t.ex. fenytoin, fenobarbital) i genomsnitt 9–10 timmar.

Sekretion

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

Olika patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Kinetiken hos karbamazepin ändras inte hos äldre patienter jämfört med unga vuxna.

Patienter som lider av lever- eller njursvikt

Data om karbamazepins kinetik hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas.

5.3 Prekliniska säkerhetssuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet samt karcinogenicitet efter enkel- och upprepad dosering visade inte några särskilda risker för människa. De teratogena effekterna av karbamazepin har dock inte kunnat uteslutas på basen av otillräckliga djurstudier.

Toxicitet begränsad till ändtarm

Den lokala toleransen av karbamazepinsuppositorier, som administrerats via ändtarmen till kaniner under en period på två veckor, skilje sig inte från djuren i kontrollgruppen, som administrerades placebo.

Karcinogenicitet

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

Genotoxicitet

Standardstudier utförda på flera bakterier och däggdjur har inga mutagena egenskaper konstaterats hos karbamazepin.

I *in vitro*-analyser med lymfocyter från friska människors blod påvisades karbamazepin orsaka en dosberoende ökning på frekvensen av mikrokärnor, som var förknippad med den dosberoende

minskningen av cellproliferationen. Resultaten visar att karbamazepin kan ha genotoxiska effekter på människans celler *in vitro*.

Reproduktionstoxicitet

På basen av den kumulativa informationen från flera djurstudier med möss, råttor och kaniner har karbamazepin ingen eller endast en lindrig teratogen effekt med doser som används hos människan. De teratogena effekterna av karbamazepin har dock inte kunnat uteslutas på basen av otillräckliga djurstudier. Viktökningen hos ammande avkomma hos råttor observerades minskad under en reproduktionsstudie med en karbamazepindos på 192 mg/kg/dygn.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmittens

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Povidon
Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Polysorbat 80
Ricinolja, hydrogenerad
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Neurotol slow 100 mg: HDPE-burk. 100 tablett(er).
Neurotol slow 200 mg: HDPE-burk. 50, 100, 250 och 300 tablett(er).
Neurotol slow 300 mg: HDPE-burk. 50, 100 och 300 tablett(er).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neurotol slow 100 mg: 9731

Neurotol slow 200 mg: 8979

Neurotol slow 300 mg: 8980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**Neurotol slow 100 mg**

Datum för det första godkännandet: 17 augusti 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 11 oktober 2006

Neurotol slow 200 mg och 300 mg

Datum för det första godkännandet: 20 mars 1985

Datum för den senaste förnyelsen: 11 oktober 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.6.2025