

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbamazepine Essential Pharma 250 mg peräpuikko

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Karbamatsepiini 250 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko

Valkoinen tai lähes valkoinen puikko.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Oraalisista lääkemuoista peräpuikkoihin siirryttäessä karbamatsepiinin milligrammamääristä annosta tulee lisätä noin 25 prosentilla. Vuorokausiannos jaetaan osa-annoksiin suurimman vuorokausiannoksen ollessa 250 mg neljästi vuorokaudessa kuuden tunnin välein, yhteensä 1 g vuorokaudessa. Kliininen kokemus peräpuikoista rajoittuu toistaiseksi 7 vuorokautta kestäneeseen hoitoon oraalisten lääkemuoitojen korvaajana epilepsiapotilaille, joille annostelu suun kautta ei tilapäisesti ole mahdollista (esim. leikkauksista toipuvat tai tajuttomat potilaat).

Peräpuikkojen käytöstä muissa indikaatioissa kuin epilepsiassa ei ole kliinistä kokemusta.

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

#### Epilepsia

Mikäli mahdollista, karbamatsepiinia tulisi käyttää monoterapiana.

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

Karbamatsepiiniannos tulee mukauttaa yksittäisen potilaan tarpeiden mukaisesti jotta kohtausten esiintyminen saadaan hallintaan. Plasman karbamatsepiinipitoisuuden määrittäminen voi helpottaa optimaalisen annoksen löytämistä. Epilepsian hoidossa tarvitaan yleensä karbamatsepiiniannosta, jolla

plasman karbamatsepiinipitoisuus on noin 4-12 mikrogrammaa/ml (17-50 mikromoolia/litra (ks. kohta 4.4).

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

#### *Aikuiset*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

Alle 1-vuotiaat: 100-200 mg/vrk (= 5-10 ml oraalisuspensiota)

1-5-vuotiaat: 200-400 mg/vrk (= 10-20 ml oraalisuspensiota)

6-10-vuotiaat: 400-600 mg/vrk (= 20-30 ml oraalisuspensiota)

11-15-vuotiaat: 600-1000 mg/vrk (= 30-50 ml oraalisuspensiota (mikäli annos 1000 mg, lisäannos 5 ml))

Yli 15-vuotiaat: 800-1200 mg/vrk (sama annos kuin aikuisilla)

Joustavimmin annostelu onnistuu 100 mg:n tableteilla tai oraalisuspensiolla (5 ml=100 mg).

Korkein suositeltu annos:

Alle 6-vuotiaat: 35 mg/kg/vrk

6-15 vuotiaat: 1000 mg/vrk

Yli 15 vuotiaat: 1200 mg/vrk

#### **Han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevat potilaat**

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

#### **Erityisryhmät**

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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

#### **Antotapa**

Peräsuoleen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai sille rakenteellisesti sukua oleville aineille (esim. trisykliset depressiolääkkeet) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on häiriöitä eteis-kammiojohtumisessa
- Potilaat, joilla on anamneesissa luuytimen toimintahäiriö
- Potilaat, joilla on anamneesissa hepaattinen porfyria (esim. akuutti intermittoiva porfyria, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).

Karbamatsepiinin käyttöä ei suositella samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

##### **Hematologiset vaikutukset**

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

Ohimenevää tai pysyvää 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. Siitä huolimatta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aloittamisen jälkeen on määritettävä täydellinen verenkuvaa (mukaan lukien verihiutaleet, retikulosyytit ja seerumin rauta).

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

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

##### **Vakavat ihoreaktiot**

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

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

##### Farmakogenomiikka

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

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

HLA-B\*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vakavan ihoreaktion, Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevilla potilailla. N. 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B\*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B\*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.2). Jos testitulokset on positiivinen,

karbamatsepiinin saa aloittaa ainoastaan niissä tilanteissa, joissa mitään muuta hoitovaihtoehtoa ei ole. Niillä potilailla, joiden HLA-B\*1502-testitulokset on negatiivinen, riski SJS:n kehittymiselle on vähäinen. Reaktio on silti mahdollinen, mutta harvinainen.

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

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

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

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

HLA-A\*3101-alleelin yleisyys vaihtelee huomattavasti eri etnisissä populaatioissa ollen 2–5 % eurooppalaisissa väestöissä ja n. 10 % japanilaisväestössä. HLA-A\*3101-alleeli saattaa lisätä karbamatsepiinin aiheuttamia ihoreaktioita (enimmäkseen vähemmän vakavia) 5.0 %:sta väestössä keskimäärin 26.0 %:iin eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas HLA-A\*3101-alleelin puuttuminen vähentää riskiä 5.0 %:sta 3.8 %:iin.

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

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

#### **Muut ihoreaktiot**

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

#### Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

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

#### **Yliherkkyys**

Karbamatsepiinin käytön yhteydessä on raportoitu luokan I (välittömiä) yliherkkyysreaktioita, kuten ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa ja anafylaksiaa. Jos potilaalle kehittyy näitä reaktioita karbamatsepiinihoidon jälkeen, lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä ja vaihtoehtoinen hoito 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 kuvaavissa veriarvoissa ja oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat (vanishing bile duct-

syndrome). Nämä oireet voivat esiintyä erilaisina yhdistelminä. Vaikutukset saattavat kohdistua myös muihin elimiin (esim. keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihaks, paksusuoli) (ks. kohta 4.8).

Karbamatsepiiniin ja okskarbatsepiiniin välillä voi esiintyä ristilyherkkyyttä noin 25-30 %:lla potilaista. Yleensä jos yliherkkyysoireita muistuttavia merkkejä tai oireita esiintyy, karbamatsepiinin anto pitää keskeyttää heti. Ristilyherkkyyttä voi esiintyä karbamatsepiiniin ja aromaattisten epilepsialääkkeiden (esim. fenytoiini, primidoni ja fenobarbitaali) välillä.

### **Kohtaukset**

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

### **Maksan toiminta**

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

### **Munuaisten toiminta**

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

### **Hyponatremia**

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

### **Hypotyreoosi**

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

### **Antikolinergiset vaikutukset**

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

### **Psykiatriset vaikutukset**

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

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

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

### **Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi**

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

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 ehkäisy menetelmistä (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 ehkäisyn lopettamista (ks. kohta 4.6).

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

### **Endokrinologiset vaikutukset**

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

### **Plasman pitoisuuksien tarkkailu**

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

### **Annoksen pienentäminen ja hoidon keskeyttäminen**

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

### **Kaatumiset**

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

### **Muuta**

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P4503A4 (CYP 3A4) on tärkein aktiivin metaboliitin, karbamatsepiini-10,11-epoksidin, muodostumista katalysoiva entsyymi. Karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua CYP 3A4-inhibiittoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä, jolloin haittavaikutukset voivat lisääntyä. CYP 3A4:n induktoreiden ja Carbamazepine Essential Pharma -valmisteen samanaikaisen käytön seurauksena karbamatsepiinin metaboloituminen voi nopeutua, jonka seurauksena karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä ja terapeuttinen teho heikentyä. CYP3A4:n induktorien käytön lopettaminen voi vastaavasti vähentää karbamatsepiinin metabolianopeutta ja johtaa plasman karbamatsepiinipitoisuuden suurenemiseen.

Karbamatsepiini on tehokas CYP3A4:n ja muiden I ja II vaiheen entsyymijärjestelmien induktori maksassa ja voi sen vuoksi pienentää muiden pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa indusoimalla niiden metaboliaa.

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

#### Vasta-aiheista johtuvat yhteisvaikutukset

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

#### Lääkeaineita, jotka voivat suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta

Koska karbamatsepiinipitoisuuksien suureneminen voi aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. huimauksen tunnetta, uneliaisuutta, ataksiaa, kaksoiskuvia), karbamatsepiiniannos tulee sovittaa asianmukaisesti ja/tai plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee valvoa annettaessa sitä samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Kipu- ja tulehduslääkkeet: dekstropropoksifeeni, ibuprofeeni

Androgeenit: danatsoli

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

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

Epilepsialääkkeet: stiripentoli, vigabatriini

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

Antihistamiinit: terfenadiini

Tuberkuloosilääkkeet: isoniatsidi

Viruslääkkeet: proteaasinestäjät HIV-hoidossa (esim. ritonaviiri)

Hiilihappoanhydraasin estäjät: asetatsoliamidi

Sydän- ja verenkiertolääkkeet: diltiatseemi, verapamiili

Ruoansulatuskanavan lääkkeet: mahdollisesti simetidiini, omepratsoli

Lihaskalantit: oksibutyriini, dantroleeni

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: tiklopidiini

Muut yhteisvaikutukset: greippimehu, nikotiiniamidi (vain suurilla annoksilla)

### **Aineet, jotka voivat suurentaa aktiivisen metaboliitin karbamatsipiini-10,11-epoksidipitoisuutta plasmassa**

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

Neuroleptit: loksapiini, ketiapiini.

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

### **Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsipiinipitoisuutta**

Karbamatsepiiniannosta voi joutua tarkistamaan samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Epilepsialääkkeet: felbamaatti\*, metsuksimidi, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fensuksimidi, fenytoiini (fenytoiniiniryökytyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsipiinipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoiinipitoisuus tulisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsipiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoiinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsipiinin vaikutuksesta. Fenytoiinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsipiinipitoisuutta. Fenytoiiniryökytyksen tai terapeuttista tehoa alempien plasman karbamatsipiinipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden plasmapitoisuutta tarkkaillaan annostitrauksen aikana, ja annos sovitetaan sen mukaisesti. Ks. myös kohta 4.5 ”Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa”) ja fosfenytoini, primidoni ja, vaikkakin tiedot ovat osittain ristiriitaisia, mahdollisesti myös klonatsepaami

\* = Felbamaatin samanaikainen käyttö voi pienentää plasman karbamatsipiinipitoisuutta samalla kun karbamatsipiiniepoksidin pitoisuus voi suurentaa ja felbamaatin pitoisuus pienentyä.

Antineoplastiset lääkkeet: sisplatiini tai doksorubisiini

Tuberkuloosilääkkeet: rifampisiini

Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet: teofylliini, aminofylliini

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

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

### **Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa**

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



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

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

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

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

Pahoinvointilääkkeet: aprepitantti

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

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

Matolääkkeet: pratsikvanteli, alabendatsoli.

Antineoplastiset lääkkeet: imatinibi, syklofosfamidi, lapatinibi, temsirolimuusi.

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

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

Anksiolyytit: alpratsolaami, midatsolaami.

Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet: teofylliini.

Ehkäisyvalmisteet: hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (vaihtoehtoisia ehkäisymenetelmiä pitää harkita; ks. ”Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi” ja ”Endokrinologiset vaikutukset” kohdassa 4.4 sekä kohta 4.6).

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

Kortikosteroidit: kortikosteroidit (esim. prednisoloni, deksametasoni).

Erektiolääkkeet: tadalafiili.

Immunosuppressantit: siklosporiini, everolimuusi, takrolimuusi, sirolimuusi.

Kilpirauhaslääkkeet: levotyroksiini.

Muut yhteisvaikutukset: estrogeenia ja/tai progesteronia sisältävät valmisteet.

### **Kombinaatiolääkityksessä erityisesti huomioitavaa**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Vaikutukset serologiakokeisiin**

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

#### *Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit*

Erikoislääkärin on kerrottava kaikille epilepsialääkitystä saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä erityisesti raskautta suunnitteleville ja raskaana oleville naisille mahdollisista sikiön kohdistuvista riskeistä, joita kouristuskohtaukset ja epilepsialääkkeet voivat aiheuttaa.

Epilepsialääkkeen äkillistä lopettamista on vältettävä, sillä se voi johtaa kohtauksiin, joilla saattaa olla vakavia seurauksia sekä naiselle että syntymättömälle lapselle.

Epilepsiaa on suositeltavaa hoitaa raskauden aikana vain yhdellä lääkkeellä aina kun se on mahdollista, koska useita epilepsialääkkeitä sisältävään hoitoon voi käytetyistä lääkkeitä riippuen liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin yhden lääkkeen käyttöön.

### Karbamatsepiiniin liittyvät riskit

Carbamazepine Essential Pharma läpäisee ihmisen istukan. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä. Ihmisillä esiintyy raskaudenaikaisen karbamatsepiinialistuksen yhteydessä vakavia epämuodostumia 2–3 kertaa useammin kuin muulla väestöllä, jolla esiintyvyys on 2–3 prosenttia. Karbamatsepiinia raskauden aikana käyttäneiden naisten jälkeläisillä on ilmoitettu sellaisista epämuodostumista kuten hermostoputken sulkeutumishäiriö (selkärankahalkio), huuli- ja suulakihalkion kaltaiset kallon ja kasvojen puutokset, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat, 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 kehityshäiriöitä. Karbamatsepiinille raskauden aikana altistuneiden lasten neurologisten kehityshäiriöiden riskiä koskevat tutkimukset ovat ristiriitaisia, eikä riskiä voida sulkea pois.

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

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

Joidenkin epilepsialääkkeiden, kuten karbamatsepiinin, on raportoitu alentavan seerumin folaattitasoa. Tämä puute voi lisätä synnynnäisten epämuodostumien ilmaantuvuutta lääkehoitoa saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä. Foolihappolisää suositellaan ennen raskautta ja sen aikana. Jälkeläisten verenvuotohäiriöiden ehkäisemiseksi on myös suositeltu, että K1-vitamiinia annetaan sekä äidille raskauden viimeisten viikkojen aikana että vastasyntyneelle.

Äidin raskaudenaikaisen karbamatsepiinin ja muun antikonvulsivisen lääkkeen samanaikaisen käytön yhteydessä on vastasyntyneellä muutamissa tapauksissa raportoitu kohtauksia ja/tai hengitysdepressiota. On myös raportoitu muutamia tapauksia, joissa vastasyntyneellä on esiintynyt oksentelua, ripulia ja/tai vähentynyttä ruokahalua liittyen äidin raskaudenaikaiseen karbamatsepiinivalmisteen käyttöön. Nämä reaktiot voivat olla vastasyntyneen vieroitusoireita.

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**

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Entsyymi-induktion vuoksi karbamatsepiini voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ja siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi,

on annettava ohjeita muiden tehokkaiden ehkäisy menetelmien käytöstä. On käytettävä vähintään yhtä tehokasta ehkäisy menetelmää (kuten kierukka) tai kahta täydentävää ehkäisy muotoa estemenetelmä mukaan luettuna. Ehkäisy menetelmä valitaan yhdessä potilaan kanssa arvioiden kunkin potilaan yksittäinen tilanne.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on lueteltu Taulukossa 1 elinjärjestelmittäin MedDRA-luokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan siten, että useimmin esiintyvät haittavaikutukset ovat listassa ensimmäisinä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Taulukko 1

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	leukopenia
Yleinen:	trombosytopenia, eosinofilia
Harvinainen:	leukosytoosi, lymfadenopatia
Hyvin harvinainen:	agranulosytoosi, aplastinen anemia, pansytopenia, punasoluihin kohdistuva aplasia, anemia, megaloplastinen anemia, retikulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	

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

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

Hyvin yleinen:	gamma-GT -arvojen kohoaminen (maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta johtuen), mikä ei tavallisesti ole kliinisesti merkitsevää
Yleinen:	alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen veressä
Melko harvinainen:	transaminaasien kohoaminen
Hyvin harvinainen:	silmänpaineen nousu, veren kolesteroli-, HDL- ja triglyseridien pitoisuuden suureneminen. Kilpirauhasen toimintahäiriöt: L-tyroksiinipitoisuuden (vapaa tyroksiini, tyroksiini, trijodotyroniini) pieneneminen ja veren tyrotropiinipitoisuuden suureneminen (tavallisesti ilman kliinisiä oireita), veren prolaktiinipitoisuuden suureneminen

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

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

### **Spontaaneissa raporteissa kuvatut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon)**

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

### **Infektiot**

Ihmisen herpesvirus 6:n uudelleen aktivoituminen

### **Veri ja imukudos**

uuytimen vajaatoiminta

### **Vammat ja myrkytykset**

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

### **Hermosto**

Muistihäiriöt

### **Ruoansulatuselimistö**

Paksusuolitulehdus

### **Immuunijärjestelmä**

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

### **Iho ja ihonalainen kudos**

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

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

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

## **Tutkimukset**

Luuntiheyden väheneminen

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

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

#### *Keskushermostoperäiset*

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

#### *Respiratoriset*

Hengitysdepressio, keuhkoödeema.

#### *Kardiovaskulaariset*

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

#### *Gastrointestinaaliset*

Oksentaminen, suolen liikkeiden ja tyhjenemisen hidastuminen.

#### *Luustolihaksiin kohdistuvat*

Karbamatsepiinimyrkytysten yhteydessä on raportoitu joitain rabdomyolyytitapauksia.

#### *Munuaisten toiminta*

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

#### *Laboratorioarvojen muutokset*

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

### **Yliannostuksen hoito**

Spesifistä antidootia ei ole.



Hoito tulee aloittaa potilaan kliinisen tilan mukaan; potilas toimitetaan sairaalaan. Karbamatsepiinimyrkytyksen varmistamiseksi ja yliannoksen koon määrittämiseksi mitataan plasman karbamatsepiinipitoisuus.

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

#### *Erityisohjeet*

Hemoperfuusiota hiilellä suositetaan. Hemodialyysi on tehokkain karbamatsepiinimyrkytyksen hoitotapa.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

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

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

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

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

Carbamazepine Essential Pharma -valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia lähiaikoina.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suhteellisen hidasta (paitsi oraalisuspensiolla) ja lähes täydellistä.

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

### Hyötyosuus

Lähes 100 %. Carbamazepine Essential Pharma Retardin hyötyosuus on n. 15 % pienempi kuin muiden oraalisten Carbamazepine Essential Pharma -valmistemuotojen. Ruuan samanaikainen nauttaminen ei vaikuta hyötyosuuteen.

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

### Sitoutuminen seerumin proteiiniin

Karbamatsepiini sitoutuu seerumin proteiiniin 70-80-prosenttisesti.

### Jakaantuminen

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

### Eliminaatio

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

### Erittyminen

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

### Eri potilasryhmät

#### **Vanhukset**

Karbamatsepiinin kinetiikka ei muutu vanhuksilla verrattuna nuoriin aikuisiin.

## **Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta**

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### **Peräsuoleen rajoittuva toksisuus**

Kaniineille peräsuolen kautta kerran päivässä kahden viikon ajan annosteltujen karbamatsepiiniperäpuikkojen paikallinen 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 ihmisillä.

#### **Genotoksisuus**

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

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

#### **Lisääntymistoksisuus**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hypromelloosi, koverasva.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

5 peräpuikkoa (PP/Alu/PE -kalvo)

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Essential Pharma (M) Ltd  
Vision Exchange Building,  
Triq it-Territorjals, Zone 1,  
Central Business District,  
Birkirkara, CBD 1070, Malta

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11335

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.12.1993 / 23.10.2002 / 26.2.2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.05.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carbamazepine Essential Pharma 250 mg suppositorium

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Karbamazepin 250 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium

Vitt till nästan vitt, suppositorium.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Epilepsi
- generaliserade toniska-kloniska anfall.
- Lokala eller partiella enkla eller mångfaldiga anfall som kan medföra förlust av medvetandet.

Karbamazepin är inte verksamt vid absenser (petit mal) och inte vid behandling av myokloniska anfall (se avsnitt 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Vid övergång från oral formulering till suppositorier ska karbamazepindosen i milligram ökas med cirka 25 %. Dygnsdosen delas i deldoser då den största högsta dygnsdosen är 250 mg fyra gången dagligen med sex timmars mellanrum, sammanlagt 1 g dagligen. Den kliniska erfarenheten av behandling med suppositorier är tillsvidare begränsad till 7 dygn som ersättning för behandling med orala läkemedel hos epilepsipatienter som temporärt inte kan inta dosering genom munnen (t.ex. patienter som återhämtar sig från operation, eller som är medvetslösa).

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av suppositorier för andra indikationer än epilepsi.

Försiktighet ska iakttas vid valet av karbamazepindosen till äldre personer på grund av läkemedelsinteraktioner och antiepileptikas varierande farmakokinetik.

#### **Epilepsi**

Om möjligt ska karbamazepin användas som monoterapi.

Behandlingen inleds med en liten dos som gradvis ökas tills optimal effekt uppnås.

Karbamazepindosen ska anpassas efter den enskilda patientens behov för att uppnå anfallskontroll. Bestämningen av koncentrationen av karbamazepin i plasma kan underlätta identifieringen av den optimala dosen. Vid behandling av epilepsi behövs vanligen en karbamazepindos med vilken koncentrationen av karbamazepin i plasma är cirka 4-12 mikrog/ml (17-50 mikromol/l (se avsnitt 4.4).

Insättning av karbamazepinbehandling tillsammans med annan epilepsimedicinering ska ske gradvis samtidigt som den pågående medicineringen vidhålls och vid behov justeras (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Vuxna*

Till en början 100-200 mg en gång eller två gånger dagligen. Dosen ska ökas långsamt - vanligen till en dos på 400 mg 2-3 gånger dagligen - tills optimalt svar uppnås. För vissa patienter kan 1600 mg eller 2000 mg dagligen vara nödvändigt.

#### *Pediatrik population*

Rekommenderad startdos för 4-åringar och yngre barn är 20-60 mg dagligen, som ökas med 20-60 mg per dygn varannan dag. Behandlingen av barn över 4 år kan inledas med 100 mg dagligen och dosen ökas varje vecka med 100 mg.

Underhållsdos: 10-20 mg/kg/dag uppdelat i flera doser.

Barn under 1 år: 100-200 mg/dag (= 5-10 ml oralsuspension)

1-5-åringar: 200-400 mg/dag (= 10-20 ml oralsuspension)

6-10-åringar: 400-600 mg/dag (= 20-30 ml oralsuspension)

11-15-åringar: 600-1000 mg/dag (= 30-50 ml oralsuspension (om dosen 1000 mg, tilläggsdos 5 ml))

Barn över 15 år: 800-1200 mg/dag (samma dos som vuxna)

Den smidigaste doseringen ges med 100 mg tabletter eller oralsuspension (5 ml = 100 mg).

Högsta rekommenderade dos:

Barn under 6 år: 35 mg/kg/dag

6-15 år: 1000 mg/dag

Över 15 år: 1200 mg/dag

#### **Patienter med hankinesiskt och thailändskt ursprung**

Patienter med hankinesiskt eller thailändskt ursprung ska om möjligt screenas för HLA-B\*1502-allelen då bärare av denna allel har en starkt ökad risk för svårt karbamazepin-relaterat Stevens-Johnson Syndrom (SJS) (se information om genetiska tester och hudreaktioner i avsnitt 4.4).

#### **Särskilda populationer**

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Inga data finns tillgängliga om farmakokinetiken för karbamazepin hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

#### **Administreringsätt**

Rektalt.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller strukturellt relaterade läkemedel (t.ex. tricykliska antidepressiva medel) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med AV-block
- Patienter med tidigare benmärgsdepression
- Patienter med tidigare hepatisk porfyri (t.ex. akut intermitterent porfyri, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).

Samtidig användning av karbamazepin rekommenderas inte med MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Carbamazepine Essential Pharma ska endast användas under läkares övervakning. Patienter med tidigare hjärt-, lever- eller njurskador, hematologiska biverkningar orsakade av läkemedel eller som tidigare tvingats avbryta behandling med karbamazepin ska endast ordinerats karbamazepin efter en kritisk nytta-/riskbedömning och noggrann medicinsk undersökning.

## **Hematologiska effekter**

Aplastisk anemi och agranulocytos har rapporterats i samband med användning av karbamazepin. På grund av den låga frekvensen av dessa tillstånd är det dock svårt att göra meningsfulla riskbedömningar för karbamazepin. Den allmänna risken inom den obehandlade allmänpopulationen har uppskattats till 4,7 personer per miljon per år för agranulocytos respektive 2,0 personer per miljon per år för aplastisk anemi.

Övergående eller permanent minskning av antalet blodplättar eller vita blodkroppar förekommer ibland eller ofta vid användning av karbamazepin. I de flesta fall visar sig dessa symtom vara övergående och det är osannolikt att de skulle tyda på utbrott av aplastisk anemi eller agranulocytos. Prover för fullständiga blodvärden (inklusive blodplättar, retikulocyter och serumjärn) ska trots det tas innan behandlingen inleds och därefter med regelbundna mellanrum.

Om signifikant små eller klart minskat antal vita blodkroppar eller blodplättar observeras under behandlingen med karbamazepin ska patienten och den fullständiga blodbilden övervakas noggrant. Behandlingen med karbamazepin ska avbrytas om det finns även små tecken på en betydande benmärgsstörning.

Patienten ska informeras om första symtom på eventuella hematologiska biverkningar. Det samma gäller hud- och leverreaktioner. Patienten ska rådas att omedelbart kontakta den behandlande läkaren om han/hon får feber, känsla av svullnad i halsen, hudutslag, sår i munnen, sår som uppkommer lätt eller blödningar.

## **Allvarliga hudreaktioner**

Allvarliga och ibland fatala hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid behandling med karbamazepin. Dessa reaktioner uppskattas inträffa hos 1-6 av 10 000 nya användare men i länder med främst en kaukasisk population. I vissa asiatiska länder uppskattas risken vara ungefär 10 gånger högre.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Den största risken för SJS och TEN är under behandlingens första veckor. Om symtom på SJS eller TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med karbamazepin avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär bättre prognos. Om en patient har utvecklat SJS eller TEN vid användning av karbamazepin, får patienten aldrig behandlas med karbamazepin igen.

## Farmakogenomik

Det finns allt fler belägg för betydelsen av olika HLA alleler i predisponerade patienter för immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

### Allel HLA-B\*1502 – i hankinesisk, thailändsk och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502-allelen hos patienter av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den allvarliga hudreaktionen Stevens-Johnson syndrom (SJS) vid behandling med karbamazepin. Cirka 10 % av den hankinesiska och thailändska populationen bär på allelen HLA-B\*1502. Om möjligt bör dessa patienter testas för HLA-B\*1502-allelen innan man börjar behandlingen med karbamazepin (se avsnitt 4.2). Om testresultatet är positivt, får behandlingen med karbamazepin endast påbörjas i situationer där det inte finns något annat terapeutiskt alternativ. Patienter som testas negativt för HLA-B\*1502 har låg risk att drabbas av SJS. Reaktionen är fortfarande möjlig, men sällsynt.

Det finns vissa uppgifter som tyder på en ökad risk för allvarliga karbamazepin-associerade TEN/SJS även i andra asiatiska populationer. På grund av frekvensen av en HLA-B\*1502-allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15% i Filippinerna och i Malaysia) kan testning för allelen av patienter som hör till riskpopulationerna övervägas.

Frekvensen av allelen HLA-B\*1502 är sällsynt (< 1 %) i t.ex. populationer av europeisk och afrikansk härkomst, urval av latinamerikanska populationer samt i japanska och koreanska.

#### 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 karbamazepininducerade hudbiverkningar såsom SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili och allmänna symtom (DRESS) eller de mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematös pustulos/AGEP och makulopapulösa utslag (se avsnitt 4.8) hos patienter av europeisk härkomst och hos japaner.

Frekvensen av allelen HLA-A\*3101 varierar i hög grad mellan etniska populationer, med en prevalens på 2 till 5 % i europeiska populationer och omkring 10 % i den japanska populationen. HLA-A\*3101-allelen kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (vanligtvis mindre allvarliga) från 5,0 % i den genomsnittliga populationen till 26,0 % bland individer av europeisk härkomst. Frånvaron av HLA-A\*3101-allelen kan däremot minska risken från 5,0 % till 3,8 %.

Data är otillräckliga för att stödja en rekommendation om screening för allelen HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin påbörjas.

Om patienter av europeisk eller japansk härkomst visar sig bära på HLA-A\*3101-allelen, kan användning av karbamazepin övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

#### **Övriga dermatologiska reaktioner**

Även lindriga hudreaktioner kan uppstå, som vanligen är ofarliga och övergående, t. ex. isolerade makulösa eller makulopapulösa utslag. Dessa försvinner vanligtvis inom några dagar eller veckor under fortsatt behandling eller efter minskning av dosen. Eftersom det kan vara svårt att skilja lindriga, övergående hudreaktioner från tidiga tecken på mer allvarliga reaktioner, bör patienten dock övervakas noggrant. Om hudreaktionen förvärras under fortsatt behandling ska omedelbar utsättning av läkemedlet övervägas. Inget tyder på att HLA-B\*1502-allelen kan förutsäga risken för mindre allvarliga hudreaktioner av karbamazepin, så som överkänslighetssyndrom förknippat med antikonvulsiva medel eller icke allvarliga hudutslag (makulopapulöst utslag).

#### Information för hälso- och sjukvårdspersonal

Om förekomst av HLA-B\*1502-allelen testas rekommenderas att högresolutions ”HLA-B\*1502 genotyping” -testet används. Testet är positivt om en eller två HLA-B\*1502-alleler konstateras och negativt om ingen HLA-B\*1502-allel konstateras.

#### **Överkänslighet**

Klass I (omedelbara) överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, klåda, urtikaria, angioödem och rapporter om anafylaxi har rapporterats med karbamazepin. Om en patient utvecklar dessa reaktioner efter behandling med karbamazepin måste läkemedlet utsättas och en alternativ behandling påbörjas.

Karbamazepin kan utlösa överkänslighetsreaktioner inklusive läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Det är en fördröjd överkänslighetsreaktion som involverar flera organ med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, avvikande levervärden och ett syndrom där intrahepatiska gallvägar förstörs och försvinner (”vanishing bile duct syndrome”). Dessa symtom kan uppträda i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lungor, njurar, bukspottkörtel, hjärtmuskel, tjocktarm) (se avsnitt 4.8).

Korsöverkänslighet mellan karbamazepin och oxkarbazepin kan förekomma hos cirka 25–30 % av patienterna. I allmänhet gäller att karbamazepin omedelbart ska sättas ut om patienten uppvisar tecken och symtom som tyder på överkänslighetsreaktioner. Korsöverkänslighet kan uppstå mellan karbamazepin och aromatiska antiepileptika (t.ex. fenytoin, primidon och fenobarbital).

#### **Epileptiska anfall**



Karbamazepin ska användas med försiktighet vid behandling av patienter med blandade epilepsiformer som inkluderar absensanfall (typiska eller atypiska). Hos patienter med dessa tillstånd kan anfällen förvärras av karbamazepin. Om anfällen förvärras ska karbamazepinbehandlingen avbrytas.

### **Leverfunktion**

Leverns funktion ska kontrolleras innan behandlingen inleds och med regelbundna mellanrum under karbamazepinbehandlingen. Detta gäller särskilt patienter med tidigare leversjukdomar samt äldre. Om den nedsatta leverfunktionen förvärras eller en aktiv leversjukdom utbryter ska karbamazepinbehandlingen avslutas omedelbart.

### **Njurarnas funktion**

Ett fullständigt urinprov och kontroll av ureakvävekoncentrationen i blodet innan behandlingen inleds och med regelbundna mellanrum under behandlingen rekommenderas.

### **Hyponatremi**

Det är känt att hyponatremi kan uppstå under behandling med karbamazepin. Hos patienter med låg natriumhalt i serum på grund av nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker natriumhalten i plasma (t.ex. diuretika eller läkemedel som ges mot inadekvat ADH-utsöndring), ska natriumhalten i serum mätas innan behandling med karbamazepin inleds. Natriumhalten i serum ska mätas omkring två veckor efter att behandlingen inletts och därefter med en månads mellanrum under de första tre månaderna av behandlingen, eller utifrån kliniskt behov. Dessa riskfaktorer kan vara särskilt uttalade för äldre patienter. Om hyponatremi observeras hos patienten är vätskerestriktion en viktig motåtgärd.

### **Hypotyreos**

Karbamazepin kan sänka sköldkörtelhormonhalten i serum genom enzyminduktion med följd att ersättningsbehandlingsdosen av sköldkörtelhormon måste ökas hos patienter som får denna behandling. Övervakning av sköldkörtelfunktionen rekommenderas för justering av ersättningsbehandlingen av sköldkörtelhormon.

### **Antikolinerga effekter**

Karbamazepin har visats ha en lätt antikolinerg aktivitet. Patienter med ökat intraokulärt tryck och urinretention ska därför övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8).

### **Psykiatriska effekter**

Risken för aktivering av en latent psykos bör beaktas samt, hos äldre patienter, risken för förvirring och agitation.

Självordstankar och -beteende har rapporterats hos användare av antiepileptika oberoende av indikationen för läkemedlet. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade antiepileptikastudier visade en lätt ökning av risken för självordstankar och -beteende. Ökningsmekanismen för risken är inte känd, men möjligheten för ökad risk kan inte uteslutas hos användare av Carbamazepine Essential Pharma.

Patienterna bör övervakas för självordstankar och -beteende och behovet av lämplig vård bör övervägas. Patienter (och deras anhöriga) ska rådas att ta kontakt med läkare om självordstankar och -beteende uppträder.

### **Kvinnor i fertil ålder**

Karbamazepin kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Exponering för karbamazepin under graviditeten 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 informeras om alla risker som fostret utsätts för 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 effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få information om andra effektiva preventivmetoder (se nedan "Endokrina effekter" och avsnitt 4.5 och 4.6).

Fertila kvinnor ska rådas att kontakta läkare redan i planeringsskedet av graviditeten för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).

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

### **Endokrina effekter**

Genombrottsblödning har rapporterats hos kvinnor som behandlas med karbamazepin och använder hormonella preventivmedel. Tillförlitligheten hos hormonella preventivmedel kan påverkas negativt av karbamazepinbehandlingen. Kvinnor i fertil ålder bör därför överväga att använda en annan typ av preventivmedel när de behandlas med karbamazepin. (Se ovan "Kvinnor i fertil ålder" samt avsnitt 4.5 och 4.6).

### **Monitorening av plasmanivåer**

Det finns endast svagt stöd för korrelationer mellan dosering och plasmanivåer av karbamazepin respektive plasmanivåer och klinisk effekt eller tolerabilitet, men monitorening av plasmanivåerna kan vara lämpligt i följande situationer: vid kraftigt ökad anfallsfrekvens samt då det finns behov att kontrollera behandlingsfölsamhet, under graviditet, vid behandling av barn eller unga vuxna, vid misstanke om absorptionsstörningar, vid misstänkt toxicitet i fall där fler än ett läkemedel används (se avsnitt 4.5).

### **Dosreducering och utsättningseffekter**

Abrupt utsättning av karbamazepin kan medföra en ökad risk för anfall. Därför ska karbamazepin sättas ut gradvis och minskas under en tid på sex månader. Om karbamazepin måste sättas ut snabbt hos en patient med epilepsi, ska bytet till ett annat antiepileptika genomföras i kombination med lämpligt läkemedel.

### **Fallolyckor**

Behandling med Carbamazepine Essential Pharma har associerats med ataxi, yrsel, dåsighet, hypotoni, förvirringstillstånd och sedering (se avsnitt 4.8), vilket kan leda till fallolyckor med risk för frakturer eller andra skador. Hos patienter som är under långvarig behandling med Carbamazepine Essential Pharma och som har sjukdomar eller tillstånd, eller som tar läkemedel som kan förstärka sådana effekter, bör en helhetsbedömning av fallrisken utföras regelbundet.

### **Övrigt**

Långvarig behandling (som pågår i över 6 månader) med läkemedel som inducerar leverns mikrosomala enzymer kan orsaka en aktiv D-vitaminbrist och utveckling av osteomalas. Faran är störst vid vård på sjukhus och även annars, om patienten inte får tillräckligt med solljus.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Cytokrom P4503A4 (CYP3A4) är det huvudsakliga enzym som katalyserar bildning av den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare kan leda till ökade karbamazepinkoncentrationer i plasma, vilket ökar risken för biverkningar. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare och Carbamazepine Essential Pharma kan öka metaboliseringstakten för karbamazepin, vilket kan leda till sänkta karbamazepinhalter i plasma och försämrade terapeutiska effekter. På samma sätt kan utsättning av en CYP3A4-inducerare sänka metaboliseringstakten för karbamazepin, med höjda karbamazepinkoncentrationer i plasma som följd.

Karbamazepin är en potent inducerare av CYP3A4 och andra fas I- och fas II-enzymssystem i levern och kan därmed minska plasmakoncentrationerna av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 genom inducering av deras metabolism.

Humant mikrosomalt epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid. Samtidig administrering av hämmare av humant mikrosomalt epoxidhydrolas kan leda till ökade plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid.

### **Interaktioner som föranleder kontraindikation**

Användning av karbamazepin är kontraindicerat i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), eftersom samtidig användning kan öka risken för rytmstörningar. Dessutom är MAO-hämmarna strukturellt besläktade med tricykliska antidepressiva, varför överkänslighetsreaktioner är möjliga (se avsnitt 4.3). Behandling med MAO-hämmare rekommenderas sättas ut minst två veckor innan karbamazepinbehandlingens insättning.

### **Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av karbamazepin**

Eftersom höjd plasmakoncentration av karbamazepin kan leda till biverkningar (t.ex. yrsel, dåsighet, ataxi, dubbelseende) ska dosen av karbamazepin lämpligen justeras och/eller plasmanivåerna ska monitoreras om läkemedlet administreras samtidigt med följande läkemedel:

Analgetika, antiinflammatoriska läkemedel: dextropropoxifen, ibuprofen

Androgener: danazol

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

Antidepressiva: eventuellt desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, neflazodon, trazodon, viloxazin

Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin

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

Antihistaminer: terfenadin

Tuberkulosmedel: isoniazid

Antivirala medel: proteashämmare för HIV-behandling (t.ex. ritonavir)

Karbashydrashämmare: acetazolamid

Kardiovaskulära medel: diltiazem, verapamil

Gastrointestinala medel: möjligen cimetidin, omeprazol

Muskelrelaxanter: oxibutynin, dantrolen

Medel som förhindrar trombocytaggregation: tiklopidin

Övriga interaktioner: grapefruktjuice nikotinamid (endast i höga doser)

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

Eftersom höjd plasmakoncentration av karbamazepin-10,11-epoxid kan leda till biverkningar (t.ex. yrsel, dåsigheit, ataxi, dubbelseende) ska dosen av karbamazepin justeras och/eller plasmanivåerna övervakas om läkemedlet används samtidigt med följande läkemedel:

Neuroleptika: loxapin, ketiapin.

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

### **Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin**

Dosen av karbamazepin kan behöva justeras vid samtidig användning med följande läkemedel:

Antiepileptika: felbamat\*, mezuximid, oxkarbazepin, fenobarbital, fensuximid, fenytoin (för att undvika fenytoinförgiftning och för låga koncentrationer av karbamazepin bör plasmakoncentrationen av fenytoin justeras till 13 µg/ml, innan karbamazepin läggs till i patientens medicinering. Både en ökning och nedgång av fenytoinhalten i plasma har rapporterats som effekt av karbamazepin. Fenytoin har även visats sänka karbamazepinhalten i plasma. För undvikande av fenytointoxicitet eller karbamazepinhalter lägre än terapeutisk effekt, övervakas vardera läkemedlens plasmakoncentration under dositeringen och dosen anpassas därefter. Se även avsnitt 4.5 "Effekter av karbamazepin på plasmakoncentrationer av andra läkemedel som tas samtidigt") och fosfenytoin, primidon och, fastän uppgifterna är delvis motstridiga, eventuellt även klonazepam

\* = Samtidig användning av felbamat kan minska karbamazepinhalten i plasma samtidigt som karbamazepinepoxidhalten kan öka och felbamatkoncentrationen minska.

Antineoplastika: cisplatin eller doxorubicin

Tuberkulosmedel: rifampicin

Bronkdilaterare eller medel mot astma: teofyllin, aminofyllin

Dermatologiska läkemedel: isotretinoin har rapporterats förändra biotillgängligheten och/eller clearancen av karbamazepin och dess 10,11-epoxid i plasma. Av denna orsak ska karbamazepinhalten i plasma övervakas.

Övriga interaktioner: naturläkemedel med johannesört (*Hypericum perforatum*)

### **Effekter av karbamazepin på plasmakoncentrationer av andra läkemedel som tas samtidigt**

Karbamazepin kan sänka plasmakoncentrationen, samt försvaga eller helt eliminera effekten av, vissa läkemedel. Doseringen av följande läkemedel kan behöva justeras utifrån kliniskt behov:

Analgetika, antiinflammatoriska medel: metadon, buprenorfin, paracetamol (långvarig administrering av karbamazepin och paracetamol kan vara associerat med hepatotoxicitet), fenazon (antipyryn), tramadol.

Antibiotika: doxycyklin, rifabutin (karbamazepin kan minska plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten av rifabutin och därigenom minska den antimikrobiella aktiviteten av rifabutin och eventuellt leda till rifabutinresistens).

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

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

Antiemetika: aprepitant

Antiepileptika: klobazam, klonazepin, etosuximid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproinsyra, zonisamid. För att undvika fenytoinförgiftning och låga koncentrationer av karbamazepin bör plasmakoncentrationen av fenytoin anpassas till 13 mikrog/ml

innan karbamazepin läggs till patientens mediciner. Både en ökning och nedgång av fenytoinhalten i plasma har rapporterats som effekt av karbamazepin. Fenytoin har även visats sänka karbamazepinhalten i plasma. För att undvika fenytoinförgiftning och subterapeutiska koncentrationer av karbamazepin bör vardera läkemedlets koncentration i plasma övervakas under dositeringen och dosen anpassas därefter. Se även avsnitt 4.5 ”Läkemedel som kan minska karbamazepinhalten i plasma”. Några fall av ökad plasmakoncentration av mefenytoin har rapporterats.

Antimykolytika: itraconazol, vorikonazol. Samtidig användning av karbamazepin och azol-antimykotika kan försvaga eller upphäva azolernas antifungala verkan på grund av induktionen av metabolism som karbamazepin åstadkommer.

Antihelmintika: prazikvantel, albendazol.

Antineoplastika: imatinib, cyklofosamid, lapatinib, temsirolimus.

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

Antivirala medel: proteashämmare för hiv-behandling (t.ex. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anxiolytika: alprazolam, midazolam.

Bronkdilaterare eller medel mot astma: teofyllin.

Preventivmedel: hormonella preventivmedel (alternativa preventivmetoder bör övervägas; se ”Kvinnor i fertil ålder” och ”Endokrina effekter” i avsnitt 4.5 och avsnitt 4.6).

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

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

Läkemedel vid erektil dysfunktion: tadalafil.

Immunhämmande medel: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Sköldkörtelläkemedel: levotyroxin.

Övriga läkemedelsinteraktioner: läkemedel som innehåller östrogener och/eller progesteroner.

### **Kombinationer som kräver särskild försiktighet**

Samtidig användning av karbamazepin och levetiracetam har rapporterats öka karbamazepininducerad toxicitet.

Farmakodynamisk interaktion av karbamazepin och paroxetin är möjlig (risk för serotonin syndrom).

Samtidig användning av karbamazepin och isoniazid har rapporterats öka isoniazidinducerad levertoxicitet.

Samtidig användning av karbamazepin och litium å ena sidan och samtidig användning av karbamazepin och neuroleptika (haloperidol, tioridazin) å andra sidan kan orsaka ökade neurologiska biverkningar (med den senare kombinationen till och med i ”terapeutiska koncentrationer”).

Samtidig användning av karbamazepin och vissa diuretika (hydroklortiazid, furosemid) kan leda till hyponatremi.

Karbamazepin kan motverka effekten av icke-depolariserande muskelavslappande medel (t.ex. pankuronium). Dosen av sådana medel kan behöva höjas och patienten bör övervakas noggrant eftersom återhämtningen från den neuromuskulära blockaden kan gå snabbare än förväntat.

I likhet med andra psykoaktiva läkemedel kan karbamazepin sänka alkoholtoleransen. Det är därför önskvärt att patienten avstår från användning av alkohol under behandlingen med karbamazepin .

Samtidig användning av karbamazepin och direktverkande orala antikoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban och edoxaban) kan leda till minskad koncentration i plasma av direkt verkande oral antikoagulant vilket medför risk för trombos. Om samtidig användning är nödvändigt, rekommenderas noggrann övervakning av tecken och symtom på trombos.

### **Interferens med serologiska tester**

Karbamazepin kan leda till högre plasmakoncentrationer av perfenazin än verkligt vid mätningar med HPLC-metoden på grund av interferens.

Karbamazepin och 10,11-epoxid-metaboliten kan leda till falskt positiva koncentrationer av tricykliska antidepressiva vid fluorescenspolariserande immunanalys.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

#### *Risk förknippad med antiepileptiska läkemedel i allmänhet*

En specialist ska berätta för alla fertila kvinnor som får antiepileptika, samt särskilt för kvinnor som planerar att bli gravida och gravida kvinnor om riskerna som fostret utsätts för, vilka krampanfall och antiepileptika kan orsaka.

Akut utsättning av antiepileptika ska undvikas då det kan leda till anfall som kan ha allvarliga följder både för kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi av epilepsi under graviditeten rekommenderas alltid när så är möjligt, eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för kongenitala missbildningar än då ett läkemedel används.

#### *Risker som förknippas med karbamazepin*

Carbamazepine Essential Pharma passerar placentan hos människa. Exponering för karbamazepin under graviditeten kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra utvecklingsstörningar. 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 neuralrörsdefekter (spina bifida), kraniofaciala defekter såsom läpp- gomspalt, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi, fingerhypoplasi och andra avvikelser i olika system i kroppen har rapporterats hos barn till kvinnor som tagit karbamazepin under graviditeten. Screening under graviditeten avseende sådana missbildningar rekommenderas. Neurologiska utvecklingsstörningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi som använt karbamazepin enbart eller tillsammans med övriga antiepileptika under graviditeten. Studier gällande risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn som exponerats för karbamazepin under graviditeten är kontroversiella och risken kan inte uteslutas.

Karbamazepin ska inte användas under graviditet om inte nyttan efter noga övervägande av lämpliga behandlingsalternativ anses vara större än nackdelarna. Kvinnan bör övergripande informeras om riskerna som är förknippade med användningen av karbamazepin under graviditeten, och hon ska också förstå dem.

Det finns bevis på att risken för missbildningar som förknippas med karbamazepin eventuellt är dosberoende. Om baserat på noggrant övervägande av fördelar och nackdelar inget behandlingsalternativ är lämpligt och karbamazepinbehandlingen fortsätts ska enbart ett läkemedel och minsta effektiva karbamazepindos användas och koncentrationerna i plasma övervakas. Koncentrationerna i plasma kan hållas inom behandlingsområdets nedre värden på 4–12 µg/ml om anfällen kan kontrolleras. Vid behandlingen av gravida kvinnor ska särskild försiktighet iakttas.

Vissa antiepiletika, såsom karbamazepin, har rapporterats sänka folathalten i serum. Denna brist kan öka förekomsten av kongenitala missbildningar hos avkomma från kvinnor som fått läkemedelsbehandling för epilepsi. Tillägg av folsyra rekommenderas före och under graviditeten. För att förhindra blödningsstörningar hos avkomma rekommenderas också att vitamin K1 ges både till modern under de sista graviditetsveckorna och till det nyfödda barnet.

Hos nyfödda barn har det rapporterats några fall av anfall och/eller andningsdepression som har samband med moderns samtidiga användning av karbamazepin och annat antikonvulsivt läkemedel. Det har också rapporterats några fall där kräkningar, diarré och/eller minskad aptit hos nyfödda barn, vilket förknippats med moderns användning av karbamazepin under graviditeten. Dessa reaktioner kan vara abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska en övergång till en alternativ behandling absolut eftersträvas före början av graviditeten och före användningen av preventivmedel avslutas. Om en kvinna blir gravid under användningen av karbamazepin ska hon remitteras till en specialist så att behandlingen med karbamazepin kan bedömas på nytt och andra behandlingsalternativ övervägas.

### **Kvinnor i fertil ålder**

Karbamazepin ska inte ges till fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om att användningen av karbamazepin under graviditeten kan skada fostret och att det är viktigt 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 effekt av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.5) och fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder. Minst en effektiv preventivmetod (såsom spiral) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Valet av preventivmetod ska göras tillsammans med patienten och de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

### **Amning**

Karbamazepin passerar över i modersmjölk (koncentrationen är då cirka 25–60 % av plasmakoncentrationen). Fördelarna med amning ska vägas mot risken för biverkningar hos barnet, risken är dock liten. Mödrar som får behandling med karbamazepin kan amma sina barn förutsatt att barnet övervakas för eventuella biverkningar (t.ex. överdriven sömnhet, allergiska hudreaktioner). Det finns rapporter om kolestatisk hepatit hos nyfödda barn som exponerats för karbamazepin under fostertiden eller genom amning. Därför ska nyfödda barn som ammas av mödrar som behandlas med karbamazepin övervakas noggrant för att upptäcka eventuella lever- och gallvägsrelaterade biverkningar.

### **Fertilitet**

Ett mycket litet antal fall av nedsatt fertilitet hos män och/eller avvikelser i spermiebildning har rapporterats.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patientens reaktionsförmåga kan försämrans både av det medicinska tillståndet (som leder till anfall) och av biverkningar som förknippas med användningen av Carbamazepine Essential Pharma, såsom

yrsel, dåsigheit, ataxi, dubbelseende, nedsatt ackommodationsförmåga och dimsyn, framför allt i början av behandlingen och under dosjusteringar. Patienten bör därför iaktta stor försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Vissa typer av biverkningar är mycket vanliga eller vanliga, framför allt i början av behandlingen med karbamazepin, vid en alltför hög startdos eller vid behandling av äldre patienter. Det gäller t.ex. biverkningar från centrala nervsystemet (yrsel, huvudvärk, ataxi, dåsigheit, trötthet, dubbelseende), gastrointestinala biverkningar (illamående, kräkningar) samt allergiska hudreaktioner.

Dosrelaterade biverkningar avtar vanligtvis inom några dagar, antingen spontant eller efter att dosen sänkts tillfälligt. Förekomsten av biverkningar från centrala nervsystemet kan vara en manifestation av en relativ överdosering eller betydande fluktuationer i plasmanivåerna. I sådana fall bör karbamazepinhalten i plasma mätas.

Biverkningar listas i tabell 1 enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem. Inom varje organsystem har biverkningarna sorterats enligt frekvens så att de vanligast förekommande biverkningarna står först på listan: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1**

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga:	leukopeni
Vanliga:	trombocytopeni, eosinofili
Sällsynta:	leukocytos, lymfadenopati
Mycket sällsynta:	agranulocytos, aplastisk anemi, pansytopeni, röd blodkroppsaplasi, anemi, megaloplastisk anemi, retikulocytos, hemolytisk anemin
<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta:	fördröjd överkänslighetsreaktion som involverar flera organ med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, avvikande levervärden och destruktion av intrahepatiska gallvägar. Symtom kan även uppträda i andra organ (t.ex. lungor, njurar, bukspottkörtel, hjärtmuskel, tjocktarm)
Mycket sällsynta:	anafylaktiska reaktioner, angioödem, hypogammaglobulinemi
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga:	ödem, vätskeansamling, viktökning, hyponatremi och minskad blodsmolalitet, på grund av en ADH-liknande effekt (antidiuretiskt hormon) som i sällsynta fall kan leda till vätskeansamling ("vattenförgiftning"), förknippat med letargi, kräkningar, huvudvärk, förvirringstillstånd och neurologiska rubbningar
Mycket sällsynta:	gynekomasti hos män, galaktoré hos kvinnor
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Sällsynta:	folsyrebrist, minskad aptit
Mycket sällsynta:	akut porfyri (akut intermitterent porfyri och porphyria variegata), icke-akut porfyri (porphyria cutanea tarda)
Ingen känd frekvens:	hyperammonemi



<b>Psykiska störningar</b>	
Sällsynta:	hallucinationer (visuella eller audiella), depression, aggression, agitation, rastlöshet, förvirringstillstånd
Mycket sällsynta:	aktivering av psykos
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	ataxi, yrsel, dåsighet
Vanliga:	dubbelseende, huvudvärk
Mindre vanliga:	ofrivilliga rörelser (t.ex. tremor, "flapping tremor", dystoni, tics), nystagmus
Sällsynta:	dyskinesi, störningar i ögonrörelserna, talstörningar (t.ex. dysfoni, sluddrigt tal), koreoatetos, perifer neuropati, parestesi, pares.
Mycket sällsynta:	neuroleptiskt malignt syndrom, aseptisk meningit med myoklonus och perifer eosinofili, dysgeusi
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	ackommodationsstörningar (t.ex. dimsyn)
Mycket sällsynta:	grumlig lins, konjunktivit
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mycket sällsynta:	hörselstörningar, (t.ex. tinnitus), hyperakusi, hörselnedsättning, förändring i tonlägesuppfattning
<b>Hjärtat</b>	
Sällsynta:	överledningsrubbningar i hjärtat
Mycket sällsynta:	arytmi, AV-block, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt, förvärrad kranskärslsjukdom
<b>Blodkärl</b>	
Sällsynta:	hypertoni eller hypotoni
Mycket sällsynta:	cirkulatorisk kollaps, embolism (t.ex. lungemboli), tromboflebit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	överkänslighetsreaktioner i lungorna som kännetecknas av t.ex. feber, dyspné, pneumonit eller pneumoni
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	kräkningar, illamående
Vanliga:	torr mun
Mindre vanliga:	diarré, förstoppning
Sällsynta:	smärta i övre buken
Mycket sällsynta	pankreatit, glossit, stomatit
<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta:	gulshot, kolestatisk, parenkymal (hepatocellulär) eller blandtypshepatit, syndrom med destruktion av intrahepatiska gallvägar
Mycket sällsynta:	leversvikt, granulomatös leversjukdom
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	urtikaria, vilket kan vara svår, allergisk dermatit
Mindre vanliga:	exfoliativ dermatit
Sällsynta:	systemisk lupus erythematosus, pruritus
Mycket sällsynta:	allvarliga hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom* och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4) ljuskänslighetsreaktion, erythema multiforme, erythema nodosum, pigmenteringsrubbningar, purpura, akne, hyperhidros, alopeci, hirsutism
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	

Sällsynta:	muskelsvaghet
Mycket sällsynta:	störningar i benmetabolismen (sänkta halter av kalcium i plasma och 25-hydroxikolekalciferol i blodet) som leder till osteomalaci/osteoporos, artralgi, myalgi, muskeltkramp
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mycket sällsynta:	tubulointerstitiell nefrit, njursvikt, nedsatt njurfunktion (t.ex. albuminuri, hematuri, oliguri, ökning av blodurea/azotemi), urinretention, förändringar i urineringsfrekvens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mycket sällsynta:	sexuella störningar/erektil dysfunktion, avvikelser i spermiebildning (minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga:	trötthet
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga:	förhöjt gammaglutamyltransferas (på grund av induktion av leverenzymmer), vanligtvis inte kliniskt relevant
Vanliga:	förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
Mindre vanliga:	förhöjda transaminaser
Mycket sällsynta:	ökat intraokulärt tryck, förhöjda kolesterolnivåer i blodet, förhöjt HDL, förhöjda halter av triglycerider. Avvikande sköldkörtelvärdet: sänkt L-tyroxin (fritt tyroxin, tyroxin, trijodtyronin) och höjt tyrotropinvärde i blodet (vanligtvis utan kliniska manifestationer), höjda prolaktinhalter i blodet

\* Redovisas som sällsynt biverkning i vissa asiatiska länder. Se även avsnitt 4.4.

Det finns ökad bevisning angående associationen av genetiska markörer och förekomsten av hudbiverkningar såsom SJS, TEN, DRESS, AGEP och makulopapulösa utslag. Hos japanska och europeiska patienter har dessa hudreaktioner rapporterats som associerade med användning av karbamazepin och närvaro av allelen HLA-A\*3101. En annan markör, HLA-B\*1502 har påvisats vara starkt relaterat till SJS och TEN bland patienter med hankinesiskt, thailändskt och vissa andra asiatiska ursprung.

### **Biverkningar från spontana rapporter (ingen känd frekvens)**

Följande biverkningsdata baseras på erfarenheter efter introduktion på marknaden, dvs. spontana rapporter om biverkningar av karbamazepin och fall som beskrivits i litteraturen. Rapporteringen av biverkningar är frivillig och användarpopulationen är av okänd storlek, varför det inte är möjligt att beräkna frekvensen på ett tillförlitligt sätt och därför klassificeras de som "ingen känd frekvens".

### **Infektioner och infestationer**

reakivering av humant herpesvirus 6

### **Blodet och lymfsystemet**

benmärgssvikt

### **Skador och förgiftningar**

Fallolyckor (som associeras med biverkningar inducerade av behandling med Carbamazepine Essential Pharma såsom ataxi, yrsel, dåsighet, hypotoni, förvirringstillstånd och sedering) (se avsnitt 4.4).

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Minnesstörningar

## **Magtarmkanalen**

Inflammation i tjocktarmen

## **Immunsystemet**

Hudutslag förknippat med eosinofili och systemiska symtom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms eller DRESS).

## **Hud och subkutan vävnad**

Akut generaliserad exantematös pustulos (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis eller AGEP), lycenoid dermatit, onykomades.

## **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Reducerad benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer har rapporterats hos patienter som behandlats långvarigt med karbamazepin. 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:

webbplatsen: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

### **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.

#### *Centrala nervsystemet*

CNS-depression; osäkerhet om tid och plats (desorientation), sänkt medvetandegrad, sömnlighet, agitation, hallucinationer, koma, dimsyn, grötigt tal, dysartri, nystagmus, ataxi, dyskinesi, initialt hyperreflexi och senare hyporeflexi; konvulsioner, psykomotoriska störningar, myokloni, hypotermi, mydriasis.

#### *Andningsorganen*

Andningsdepression, lungödem.

#### *Hjärt- och kärlsystemet*

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

#### *Magtarmkanalen*

Kräkningar, fördröjd tarmrörlighet och tömning.

#### *Muskuloskeletala systemet*

Några fall av rabdomyolys har rapporterats i samband med karbamazepintoxicitet.

#### *Njurarnas funktion*

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. Aktivt kol ges. Patienten behandlas på intensivvård där hjärtfunktionen övervakas och elektrolytbalansen korrigeras.

#### *Särskilda anvisningar*

Hemoperfusion med kol rekommenderas. Hemodialys är den mest effektiva behandlingsformen vid karbamazepinförgiftning.

På grund av fördröjd absorption är återfall samt förvärrade symtom på andra eller tredje dagen efter överdos förväntade.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, neuro- och psykotropisk substans, ATC-kod: N03AF01. Dibenzazepinderivat.

Karbamazepin har en effekt på både partiella (enkla eller komplexa symtom) 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 försämrats eller förbli oförändrad, dessa effekter har även varit dosberoende. Däremot har det i vissa studier konstaterats fördelaktiga effekter på alerthet och kognitiva funktioner/minnet.

Den kliniska neurotrofa effekten av karbamazepin uppträder i flera neurologiska störningar. Till exempel hämmar karbamazepin 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 karbamazepin den sänkta kramptröskeln och lindrar abstinenssymtom (t.ex. överirritation, tremor, stapplande gång). Vid uttorkning (diabetes insipidus centralis) minskar karbamazepin urinvätskemängden och lindrar känslan av törst.

Den psykotropa effekten av karbamazepin 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 litium, vid behandling av accelererade schizoaffectiva störningar och mani i accelererade faser i kombination med neuroleptika samt i ”rapid cykling episoder”.

Karbamazepins verkningsmekanism är endast delvis känd. Karbamazepin stabiliserar överstimulerade membraner av nervceller, blockerar nervcellernas upprepade elektriska urladdningar och minskar

utspridning av den synaptiska känsligheten. Karbamazepin antas verka främst genom blockering av depolariserade neuroners bruks- och spänningkänsliga Natriumkanaler, varvid upprepade aktionspotentialer hämmas.

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 antimaniska effekterna av karbamazepin.

Carbamazepine Essential Pharma har inte studerats kliniskt under den närmaste tiden.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Relativt långsamt (förutom den orala suspensionen) och nästintill fullständigt.

Plasmakoncentrationerna: Maximal plasmakoncentration med engångsdos uppnås inom 2 timmar från dosering med oral suspension, inom 12 timmar med tabletter och suppositorier samt med Retard-tabletter inom 24 timmar. Vid användning av engångs 400 mg tabletter uppnås en 4,5 mikrog/ml maximal koncentration. Vid användning av Retard-depottabletter minskar fluktuationer i plasmakoncentrationer signifikant och den maximala steady-state koncentrationen minskar signifikant medan däremot minimikoncentrationen inte minskar signifikant. Det terapeutiska indexet i plasma vid steady-state: ca 4–12 mikrog/ml, motsvarande 17–50 mikromol/l karbamazepin. Koncentrationen av karbamazepin-10,11-epoxid (farmakologiskt aktiv metabolit): ca 30 % av karbamazepinkoncentrationen.

### Biotillgänglighet

Näst intill 100 %. Carbamazepine Essential Pharma Retards biotillgänglighet är cirka 15 % lägre än de övriga Carbamazepine Essential Pharma-beredningsformerna. Samtidigt intag av mat har ingen effekt på biotillgängligheten.

Absorptionen av karbamazepin från suppositorierna är cirka 25 % lägre än från tabletterna. Någon förändring i fluktuationsindexet har inte observerats men däremot är de maximala och minimikoncentrationerna i steady-state något lägre än vid användningen av tabletter. Upp till doser på 300 mg övergår cirka 75 % av den totala mängden absorberat karbamazepin till den generella blodcirkulationen inom 6 timmar efter dosering. På grund av detta rekommenderas en maximaldos på 250 mg fyra gånger dagligen.

### Bindning till serumproteinet

Karbamazepin binder till serumproteinet 70–80-procentigt.

### Distribution

Cerebrospinalvätska och saliv: 20–30 % av plasmakoncentrationen; modersmjölk: 25–60 % av plasmakoncentrationen; karbamazepin 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 P4503A har konstaterats vara huvudansvarig för bildningen av farmakologiskt aktivt 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

Elimineringshalveringstiden 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**

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

### **Patienter med lever- eller njursvikt**

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet 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, skiljde 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 hjälpämnen**

Hypromellos, hårt fett.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i högst 30 °C.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 suppositorier (PP/Alu/PE-folie)

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Essential Pharma (M) Ltd  
Vision Exchange Building,  
Triq it-Territorjals, Zone 1,  
Central Business District,  
Birkirkara, CBD 1070, Malta

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11335

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

30.12.1993 / 23.10.2002 / 26.2.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.05.2023