

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Neurotol slow 100 mg

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

Neurotol slow 200 mg

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

Neurotol slow 300 mg

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

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

Maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä (bipolaarisessa) sairaudessa.

Alkoholin vieroitusoireet.

Trigeminusneuralgia.

Kivulias diabeettinen neuropatia.

Kehitysvammaisilla lapsilla esiintyvät levottomuustilat.

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### Epilepsia

Mikäli mahdollista, karbamatsepiinia tulisi käyttää monoterapiana.

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

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

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

### *Aikuiset*

Aluksi 100–200 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annosta tulee suurentaa hitaasti – yleensä annokseen 400 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa – kunnes saadaan optimaalinen vaste. Joillakin potilailla saattaa 1 600 mg tai 2 000 mg vuorokaudessa olla tarpeen.

### *Pediatriset potilaat*

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

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

Alle 1-vuotiaat: 100–200 mg/vrk

1–5-vuotiaat: 200–400mg/vrk

6–10-vuotiaat: 400–600 mg/vrk

11–15-vuotiaat: 600–1 000 mg/vrk

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

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

Korkein suositeltu annos:

Alle 6-vuotiaat: 35 mg/kg/vrk

6-15 -vuotiaat: 1000 mg/vrk

Yli 15-vuotiaat: 1200 mg/vrk

### Trigeminusneuralgia

Hoito aloitetaan 200–400 mg:n vuorokausiannoksella, jota tulee vähitellen suurentaa, kunnes analgeettinen vaikutus saavutetaan. Yleensä 600–800 mg/vrk jaettuna 3–4 osa-annokseksi on riittävä annos. Sitten annosta tulee pienentää asteittain pienimpään mahdolliseen ylläpitoannokseen. Iäkkäille (≥ 65-vuotiaat) suositetaan aluksi 100 mg:aa kahdesti vuorokaudessa. Korkein suositeltu annos on 1200 mg/vrk. Kun kivunlievitys on saavutettu, lääkahoito pyritään lopettamaan asteittain, kunnes potilas saa uuden kohtauksen.

## Alkoholin vieroitusoireet

Keskimääräinen annos on 600 mg vuorokaudessa (annettuna kolmena osa-annoksena). Vaikeissa tapauksissa annosta voidaan suurentaa muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana esim. 1 200 mg:aan vuorokaudessa jaettuna kolmeen osa-annokseen. Hoidettaessa vaikeita vieroitusoireita karbamatsepiini tulisi aluksi kombinoida sedatiivis-hypnoottisiin lääkkeisiin (esim. klometiatsoli, klooridiatsepoksiidi). Akuutin vaiheen jälkeen karbamatsepiinia voidaan käyttää monoterapiana.

## Diabeettinen neuropatia

Yleensä 200 mg 2–4 kertaa vuorokaudessa.

## Maanisen vaiheen hoito maanis-depressiivisessä (bipolaarisessa) sairaudessa

400–1 600 mg vuorokaudessa (tavallisesti 400–600 mg vuorokaudessa) jaettuna 2–3 osa-annokseen. Akuutin maniavaiheen hoidossa annos tulee suurentaa varsin nopeasti.

## Han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevat potilaat

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

## Eritysisryhmät

*Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

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

## Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

### *Hematologiset vaikutukset*

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

Ohimenevää tai pysyvää verihiutaleiden tai valkosolujen määrän alenemista esiintyy joskus tai usein karbamatsepiinin käytön yhteydessä. Useimmissa tapauksissa nämä oireet kuitenkin osoittautuvat ohimeneviksi, ja on epätodennäköistä, että ne viittaisivat aplastisen anemian tai agranulosytoosin puhkeamiseen. Tästä huolimatta täydellinen verenkuva (mukaan lukien verihiutaleet, retikulosyytit ja seerumin rauta) on tutkittava ennen hoitoa ja säännöllisin väliajoin hoidon aloittamisen jälkeen.

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

Potilaille on kerrottava mahdollisiin hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvistä ensioireista. Sama koskee iho- ja maksareaktioita. Potilasta on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin, mikäli kuumeilua, kurkkukipua, ihottumaa, verenpurkauksia, herkästi syntyviä haavoja tai suun limakalvon verenvuotoa ilmaantuu.

### *Vakavat ihoreaktiot*

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

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

### *Farmakogenomiikka*

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

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

HLA-B\*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vakavan ihoreaktion, Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevilla potilailla. Noin 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B\*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B\*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.2 ja ”Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille”). Jos testituloksella on positiivinen, karbamatsepiiniä saa aloittaa ainoastaan niissä tilanteissa, joissa mitään muuta hoitovaihtoehtoa ei ole. Niillä potilailla, joiden HLA-B\*1502-testituloksella on negatiivinen, riski SJS:n kehittymiselle on vähäinen. Reaktio on silti mahdollinen, mutta harvinainen.

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

suhteen voi harkita.

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

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

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

HLA-A\*3101-alleelin yleisyys vaihtelee huomattavasti eri etnisissä populaatioissa ollen 2–5 % eurooppalaisissa väestöissä ja n. 10 % japanilaisväestössä.

HLA-A\*3101-alleeli saattaa lisätä karbamatsepiiniin aiheuttamia ihoreaktioita (enimmäkseen vähemmän vakavia) 5,0 %:sta väestössä keskimäärin 26,0 %:iin eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas HLA-A\*3101-alleelin puuttuminen vähentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

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

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

#### *Muut ihoreaktiot*

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

#### *Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille*

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

#### *Yliherkkyys*

Karbamatsepiini voi laukaista yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien lääkeihottuman, johon liittyy eosinofilia ja yleisoireita (DRESS). Se on viivästynyt, useisiin elimiin kohdistuva yliherkkyysreaktio jonka oireita voivat olla kuume, ihottuma, vaskuliitti, lymfadenopatia, pseudolymfooma, nivelkipu, leukopenia, eosinofilia, maksan ja pernan suureneminen, muutokset maksan toimintaa kuvaavissa veriarvoissa ja oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat (vanishing bile duct syndrome). Nämä oireet voivat esiintyä erilaisina yhdistelminä. Vaikutukset saattavat kohdistua myös muihin elimiin (esim. keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihas, paksusuoli) (ks. kohta 4.8).

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

### *Kohtaukset*

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

### *Maksan toiminta*

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

### *Munuaisten toiminta*

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

### *Hyponatremia*

Karbamatsepiini-hoidon yhteydessä tiedetään esiintyvän hyponatremiaa. Potilailta, joilla seerumin natriumpitoisuus on matala munuaistoiminnasta johtuen tai joita hoidetaan yhtäaikaisesti 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*

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

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

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

#### *Endokrinologiset vaikutukset*

Entsyymi-induktiosta johtuen karbamatsepiini voi heikentää estrogeeniä ja/tai progesteronia sisältävien valmisteiden terapeuttista tehoa (esim. ehkäisytehon puuttuminen). Tämän vuoksi hedelmällisessä iässä olevia naisia tulisi neuvoa harkitsemaan vaihtoehtoisten ehkäisy menetelmien käyttöä karbamatsepiinin käytön aikana (ks. yllä "Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi" sekä kohdat 4.5 ja 4.6). Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ja karbamatsepiiniä samanaikaisesti käyttävillä naisilla saattaa esiintyä läpäisyvuotoja plasman alentuneista hormonitasosta johtuen.

#### *Plasman pitoisuuksien tarkkailu*

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

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

#### *Annoksen pienentäminen ja hoidon keskeyttäminen*

Karbamatsepiinihoidon äkillinen keskeyttäminen saattaa lisätä kohtausten määrää, jonka vuoksi karbamatsepiinihoito pitää lopettaa annosta vähitellen pienentäen kuuden kuukauden pituisena aikana. Mikäli epilepsiapotilaan karbamatsepiinihoito joudutaan keskeyttämään äkillisesti, toiseen epilepsia-lääkkeeseen siirryttäessä on käytettävä jotakin sopivaa lisälääkitystä. Ristiylherkkyyttä voi esiintyä karbamatsepiinin ja aromaattisten epilepsialääkkeiden (esim. fenytoiini, primidoni ja fenobarbitaali) välillä.

#### *Kaatumiset*

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

#### *Muuta*

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

#### *Apuaineet*

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

Neurotol slow -tabletit sisältävät risiniöljyä. Risiniöljy saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

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

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

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

##### Lääkeaineita, jotka voivat suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta

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

*Kipu- ja tulehduslääkkeet:* dekstropropoksifeeni, ibuprofeeni

*Androgeenit:* danatsoli

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

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

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

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

*Antihistamiinit:* loratadiini, terfenadiini

*Tuberkuloosilääkkeet:* isoniatsidi

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

*Hiihappoanhydraasin estäjät:* asetatsoliamidi

*Sydän- ja verenkiertolääkkeet:* verapamiili, diltiatseemi

*Ruuansulatuskanavan lääkkeet:* mahdollisesti simetidiini, omepratsoli



*Liharelaksantit:* oksibutyriini, dantroleeni

*Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:* tiklopidiini

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

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

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

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

### Lääkeaineita, jotka voivat pienentää plasman karbamatsepiinipitoisuutta

Karbamatsepiininnosta voi joutua tarkistamaan samanaikaisessa käytössä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

*Epilepsialääkkeet:* felbamaatti\*, fenobarbitaali, fensuksimidi, fenytoiini\*\*, fosfenytoini, metsuksimidi, okskarbatsepiini, primidoni ja vaikkakin tiedot ovat osittain ristiriitaisia, mahdollisesti myös klonatsepaami

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

\*\* = fenytoiinimyrkytyksen ja hoitotasoltaan liian matalan plasman karbamatsepiinipitoisuuden välttämiseksi plasman fenytoiinipitoisuus tulisi sovittaa 13 mikrogrammaan/ml ennen karbamatsepiinin lisäämistä potilaan lääkitykseen. Sekä plasman fenytoiinipitoisuuden nousua ja laskua on ilmoitettu karbamatsepiinin vaikutuksesta. Fenytoiinin on myös osoitettu alentavan plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Fenytoiinimyrkytyksen tai terapeuttista tehoa alemmien plasman karbamatsepiinipitoisuuksien välttämiseksi molempien lääkeaineiden plasmapitoisuutta tarkkaillaan annostitrauksen aikana, ja annos sovitetaan sen mukaisesti. Ks. myös kohta 4.5 Karbamatsepiinin vaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa

*Antineoplastiset lääkkeet:* doksorubisiini, sisplatiini

*Tuberkuloosilääkkeet:* rifampisiini

*Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet:* teofylliini, aminofylliini

*Viruslääkkeet:* efavirensi

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

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

### 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 (Parasetamolien maksatoksisen metaboliitin määrä saattaa nousta karbamatsepiinin vaikutuksesta. Pitkäaikaiseen karbamatsepiinin ja parasetamolien yhtäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä maksatoksisuutta), fenatsoni (antipyriini), tramadoli

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

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

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

*Pahoinvointilääkkeet:* aprepitantti

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

Plasman mefenytoiinipitoisuuksien noususta on joitakin ilmoituksia.

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

*Matolääkkeet:* pratsikvanteli, albendatsoli

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

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

*Viruslääkkeet:* HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, sakinaviiri), efavirensi

*Anksiolyytit:* alpratsolaami, midatsolaami, klonatsepaami

*Bronkodilataattorit tai astmalääkkeet:* teofylliini

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

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

*Kortikosteroidit:* kortikosteroidit (esim. prednisoloni, deksametasoni)

*Erektiolääkkeet:* tadalafil

*Immunosuppressantit:* siklosporiini, everolimuusi, takrolimuusi, sirolimuusi

*Kilpirauhaslääkkeet:* levotyroksiini

*Muut yhteisvaikutukset:* estrogeeniä ja/tai progesteronia sisältävät valmisteet

### Kombinaatiolääkityksessä erityisesti huomioitavaa

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

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

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

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

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

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

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

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

Karbamatsepiiniin 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 sikiöön 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 lääkkeistä riippuen liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin yhden lääkkeen käyttöön.

#### *Karbamatsepiiniin liittyvä riski:*

Karbamatsepiini läpäisee ihmisen istukan. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä. Ihmisillä esiintyy raskaudenaikaisen karbamatsepiinialtistuksen yhteydessä vakavia epämuodostumia 2–3 kertaa useammin kuin muulla väestöllä, jolla esiintyvyys on 2–3 prosenttia. Karbamatsepiinia raskauden aikana käyttäneiden naisten jälkeläisillä on ilmoitettu sellaisista epämuodostumista kuten hermostoputken sulkeutumishäiriö (selkärankahalkio), huuli- ja suulakihalkion kaltaiset kallon ja kasvojen puutokset, sydämen ja 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 synnyinäisten epämuodostumien ilmaantuvuutta läikehoitoa 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 hengityksedepressiota. 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

Karbamatsepiiniä 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 ehkäisymenetelmien käytöstä. On käytettävä vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukka) tai kahta täydentävää ehkäisyvuotoa estemenetelmä mukaan luettuna. Ehkäisymenetelmä valitaan yhdessä potilaan kanssa arvioiden kunkin potilaan yksittäinen tilanne.

#### Imetys

Karbamatsepiini ja sen päämetaboliitti, karbamatsepiini-epoksidi, erittyvät äidinmaitoon, jossa niitä on noin 25–60 % plasman kokonaispitoisuudesta (ks. kohta 5.2). Rintaruokinnan etuja tulee punnita suhteessa lapseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuuteen, joka on kuitenkin vähäinen. Karbamatsepiinihoitoa saavat äidit voivat imettää lapsiaan edellyttäen, että lasta tarkkaillaan mahdollisten haittavaikutusten varalta (esim. liiallinen uneliaisuus, allerginen ihoreaktio). Karbamatsepiinille ennen syntymää tai rintaruokinnassa altistuneilla vastasyntyneillä on raportoitu jonkun verran kolestaattista hepatiittia. Sen vuoksi rintaruokinnassa olevia vastasyntyneitä, joiden äitejä hoidetaan karbamatsepiinilla, pitää tarkkailla huolellisesti maksaan ja sappeen kohdistuvien haittavaikutusten varalta.

#### Hedelmällisyys

Joissakin hyvin harvoissa ilmoituksissa on raportoitu vähentyneestä miesten fertiiliteetistä ja/tai epänormaalia spermatogeneesistä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Haittavaikutusten yleisyyden luokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

|                    | Hyvin yleinen | Yleinen                      | Melko harvinainen | Harvinainen  | Hyvin harvinainen  | Tuntematon |
|--------------------|---------------|------------------------------|-------------------|--|--|------------|
| Veri ja imukudos   | Leukopenia    | Trombosytopenia, eosinofilia |                   | Leukosytoosi, lymfadenopatia   | Agranulosytoosi, aplastinen anemia, pansytopenia, punasoluihin kohdistuva aplasia, anemia, megaloplastinen anemia, retikulosytoosi, hemolyyttinen anemia |            |
| Immuunijärjestelmä |               |                              |                   | Viivästyneet, useisiin elimiin kohdistuvat yliherkkyysoireet, joiden oireina voi erillisinä yhdistelminä esiintyä kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfomaa, artralgiaa, leukopeniaa, eosinofiliaa, maksan tai pernan suurentumista, epänormaaleja maksa-arvoja sekä oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat. Oireita voi esiintyä myös | Anafylaktiset reaktiot, angioedeema, hypogammaglobulinemia   |            |

|                               | Hyvin yleinen                          | Yleinen   | Melko harvinainen   | Harvinainen  | Hyvin harvinainen  | Tuntematon     |
|-------------------------------|--|---|---|--|--|----------------|
|                               |  |   |   | muissa elimissä (esim. keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihaksessa, paksusuolella)  |  |                |
| Umpieritys                    |  | Turvotus, nesterentio, painon nousu, hyponatremia, antidiureettisen-hormonin (ADH) kaltaisesta vaikutuksesta johtuvaa veren osmolaalisuuden vähenemistä, joka voi harvoissa tapauksissa johtaa vaikeaan nesterentioon ("vesimyrkytys") ja siihen liittyen voi esiintyä letargiaa, oksentamista, päänsärkyä, sekavuustilaa, neurologisia häiriöitä |   |  | Rintarauhasen liikakasvu miehillä, maidonvuoto naisilla  |                |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |  |   |   | Foolihapon puute, heikentynyt ruokahalu  | Akuutti porfyria (akuutti intermittoiva porfyria ja porphyria variegata) ei-akuutti porfyria (porphyria cutanea tarda) | Hyperammonemia |
| Psyykkiset häiriöt            |  |   |   | Hallusinaatiot (näkö- tai kuuloharhat), masentuneisuus, levottomuus, aggressio, kiihtyneisyys, sekavuustila  | Psykoosin aktivoituminen   |                |
| Hermosto                      | Huimauksen tunne, ataksia, uneliaisuus | Päänsärky, kaksoiskuvat   | Epänormaalit tahattomat liikkeet (esim. vapina, "flapping tremor", dystonia, elohiiri), nystagmus | Karbamatsepiinin provosoimat myokloniset ja atooniset kohtaukset sekä poissaolo-kohtaukset, kognitiiviset ja psykomotoriset haitat lähinnä korkeilla pitoisuuksilla, dyskinesia, silmien liikkeisiin | Maligni neuroleptioireyhtymä, aseptinen meningiitti, johon liittyy myoklonus ja perifeeristä eosinofiliaa, makuhäiriöt |                |

|   | Hyvin yleinen           | Yleinen   | Melko harvinainen | Harvinainen  | Hyvin harvinainen  | Tuntematon |
|---|-------------------------|---|-------------------|--|--|------------|
|   |                         |   |                   | liittyvät häiriöt, puhehäiriöt (esim. ääntöhäiriöt, puheen puuroutuminen), koreoatetoosi, perifeerinen neuropatia, parestesia ja pareesi   |  |            |
| Silmät                                    |                         | Akkomodaatiohäiriöt (esim. alentunut näöntarkkuus ja näön hämärtyminen) |                   |  | Mykiöiden samentuminen, konjunktiviitti  |            |
| Kuulo ja tasapainoel                      |                         |   |                   |  | Kuulohäiriöt (esim. tinnitus), herkkä- ja huonokuuloisuus, muutokset äänen korkeuden aistimisessa  |            |
| Sydän                                     |                         |   |                   | Sydämen johtumishäiriöt  | Bradykardia, rytmihäiriöt, eteis-kammiokatkos, johon voi liittyä synkopee, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koronaaritaudin paheneminen |            |
| Verisuonist                               |                         |   |                   | Hyper- tai hypotensio  | Verenkiertokollapsi, tromboflebiitti, tromboemboliat (esim. keuhkoembolia)   |            |
| Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina |                         |   |                   |  | Keuhkojen yliherkkyysreaktiot, joille tyypillisiä oireita ovat kuume, hengenahdistus, pneumoniitti tai pneumonia                             |            |
| Ruuansulatielimistö                       | Pahoinvointi, oksentelu | Kuiva suu   | Ripuli, ummetus   | Ylävatsakipu   | Kieli- ja suutulehdus, haimatulehdus   |            |
| Maksa ja sappi                            |                         |   |                   | Keltaisuus; kolestaattinen, parenkymaalinen (hepatosellulaarinen) tai sekamuotoinen hepatiitti; suorasta maksa-vaikutuksesta aiheutuva nekroosi; oireyhtymä, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat | Granulomatoottinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta (joka voi olla fataali)  |            |
| Iho ja ihon-                              | Allerginen              |   | Hilseilevä        | Systeeminen  | Vakavat ihoreaktiot  |            |

|  | Hyvin yleinen  | Yleinen   | Melko harvinainen          | Harvinainen                              | Hyvin harvinainen  | Tuntematon |
|--|--|---|----------------------------|--|--|------------|
| alainen kud                                | dermatiitti, urtikaria, joka voi olla vaikea   |   | ihotulehdus, erythrodermia | <i>lupus erythematosus</i> (SLE), kutina | kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)* ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4), valoherkkyysoireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , ihon pigmenttimuutokset, purppura, akne, hyperhidroosi, hiustenlähtö, liikakarvoitus |            |
| Luusto, lihakset ja sidekudos              |  |   |                            | Lihashäikkous                            | Artralgia, lihaskipu tai lihaskouristukset, luun metaboliahäiriöt (plasman kalsiumpitoisuuden ja veren 25-hydroksikolekalsiferolipitoisuuden lasku), johtaen osteomalasiaan/osteoporoosiin   |            |
| Munuaiset ja virtsatie                     |  |   |                            |  | Munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaisten toiminnan heikkeneminen (esim. albuminuria, hematuria, oliguria, veren ureapitoisuuden kohoaminen/atsotemia), virtsaamis-tiheyden muutokset, virtsaretentio  |            |
| Sukupuolielimet ja rinnat                  |  |   |                            |  | Seksuaalisuuden häiriöt/erektiohäiriöt, epänormaali spermatogeneesi (vähentynyt siittiöiden määrä ja/tai motiliteetti)   |            |
| Yleisoireet antopaikassa todettavat haitat | Väsymys  |   |                            |  |  |            |
| Tutkimukset                                | Gamma-GT-arvojen kohoaminen (maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta johtuen; ei tavallisesti kliinisesti merkittävä) | Alkalisien fosfataasi-pitoisuuden (AFOS) suureneminen veressä | Transaminaasien kohoaminen |  | Silmänpaineen nousu, veren kolesteroli-, HDL- ja triglyseridien pitoisuuden suureneminen. Kilpirauhasen toimintahäiriöt: L-tyroksiini-pitoisuuden (vapaa tyroksiini, tyroksiini, trijodotyroniini)   |            |



|  | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen  | Tuntematon |
|--|---------------|---------|-------------------|-------------|--|------------|
|  |               |         |                   |             | 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 spontaneihin haittavaikutusraportteihin ja kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on vapaaehtoista eikä käyttäjäpopulaation kokoa tunneta, joten kyseisten haittojen esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja siksi ne luokitellaan luokkaan tuntematon.

#### *Infektiot*

Ihmisen herpesvirus 6:n uudelleen aktivoituminen

#### *Veri ja imukudos*

Luuytimen vajaatoiminta

#### *Vammat ja myrkytykset*

Kaatuminen (liittyen karbamatsepiinihoidon aiheuttamaan ataksiaan, huimaukseen, uneliaisuuteen, hypotensioon, sekavuustilaan, sedaatioon) (ks. kohta 4.4).

#### *Hermosto*

Muistihäiriöt

#### *Ruoansulatuselimistö*

Paksusuolitulehdus

#### *Immuunijärjestelmä*

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

#### *Iho ja ihonalainen kudokset*

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

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

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

### *Tutkimukset*

Luuntiheyden väheneminen

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

#### *Keskushermostoperäiset*

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

#### *Respiratoriset*

Hengityksellinen depressio, keuhkoedeema.

#### *Kardiovaskulaariset*

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

#### *Gastrointestinaaliset*

Oksentaminen, suolen liikkeen ja tyhjenemisen hidastuminen.

#### *Luustolihasiin kohdistuvat*

Karbamatsepiinimyrkytysten yhteydessä on raportoitu joitain rhabdomyolyyttitapauksia.

#### *Munuaisten toiminta*

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

#### *Laboratorioarvojen muutokset*

Hyponatremia, mahdollisesti metabolinen asidoosi, mahdollisesti hyperglykemia ja lihasperäisen kreatiini-fosfokinaasin lisääntyminen.

### Hoito

Spesifistä antidoottia ei ole.

Hoito tulee aloittaa potilaan kliinisen tilan mukaan; potilas toimitetaan sairaalaan.

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

#### *Erityisohjeet*

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

Monoterapiana epilepsian hoitoon käytetyn karbamatsepiinin on kliinisissä tutkimuksissa todettu vähentävän ahdistuneisuutta ja depressiota sekä ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta erityisesti lapsilla ja nuorilla aikuisilla. Kognitiivisen ja psykomotorisen suorituskyvyn on todettu joko huonontuneen tai pysyneen muuttumattomana; nämä vaikutukset ovat myös olleet annosriippuvia. Toisaalta on joitakin tutkimuksia, joissa on todettu 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 kouristuskyvystä ja lievittää vieroitusoireita (esim. yliärtyneisyyttä, vapinaa, horjuvaa kävelyä). Vesitystaudissa (*diabetes insipidus centralis*) karbamatsepiini vähentää virtsamäärää 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 yhdistelmähoidossa neuroleptien, depressioläkkeiden tai litiumin kanssa, kiihtyneiden skitsoaffektiivisten häiriöiden ja kiihtyneen manian hoidossa yhdistettynä neurolepteihin sekä ”rapid cycling episodeissa”.

Karbamatsepiini on kouristuksia estävä ja lievästi analgeettinen aine, jonka vaikutusmekanismi tunnetaan vain osittain. Se stabiloii yliärtyneitä hermosolujen kalvoja, estää hermosolujen toistuvia sähköisiä purkauksia ja vähentää synaptisen ärtyvyyden leviämistä. Karbamatsepiini vaikuttaa ilmeisesti lähinnä salpaamalla depolarisoituneiden neuroneiden käyttö- ja jänniteherkkiä Na<sup>+</sup>-kanavia, jolloin toistuvat aktiopotentiaalit estyvät. Karbamatsepiini estää poikkeavaa ärtyvyyttä mutta häiritsee vain vähän hermoston normaalia viestintää.

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

karbamatsepiinin antimaaniset vaikutukset.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suhteellisen hidasta ja lähes täydellistä.

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

### Sitoutuminen seerumin proteiiniin

Karbamatsepiini sitoutuu seerumin proteiiniin 70–80-prosenttisesti.

### Jakautuminen

Aivoselkäydinneste ja sylki: 20–30 % pitoisuudesta plasmassa; äidinmaito: 25–60 % pitoisuudesta plasmassa; karbamatsepiini läpäisee istukan; 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

#### *Iäkkäät (≥65-vuotiaat)*

Karbamatsepiinin kinetiikka ei muutu iäkkäillä verrattuna nuoriin aikuisiin.

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

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

#### Peräsuoleen rajoittuva toksisuus

Kaniineille peräsuolen kautta kerran päivässä kahden viikon ajan annosteltujen karbamatsepiiniperäpuikkojen paikallinen 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**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Neurotol slow 100 mg: HDPE-tölkki. 100 tablettia.

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Neurotol slow 100 mg: 9731

Neurotol slow 200 mg: 8979

Neurotol slow 300 mg: 8980

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

Neurotol slow 100 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. elokuuta 1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. lokakuuta 2006

Neurotol slow 200 mg ja 300 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. maaliskuuta 1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. lokakuuta 2006

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.1.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt: laktos (14,25 mg/100 mg tablett, 28,5 mg/200 mg tablett eller 42,75 mg/300 mg tablett).

Ricinolja (16,9 mg/100 mg tablett, 33,8 mg/200 mg tablett eller 50,7 mg/300 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Neurotol slow 100 mg

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

Neurotol slow 200 mg

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

Neurotol slow 300 mg

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

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

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

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

Alkoholabstinens.

Trigeminusneuralgi.

Smärtsam diabetesneuropati.

Rastlöshetstillstånd hos barn med utvecklingsstörning.

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

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

### Epilepsi

Karbamazepin bör, om möjligt, användas som monoterapi.

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

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

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

### *Vuxna*

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

### *Pediatrisk population*

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

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

Under 1-åringar: 100–200 mg/dygn

1–5-åringar: 200–400 mg/dygn

6–10-åringar: 400–600 mg/dygn

11–15-åringar: 600–1 000 mg/dygn

Administrering är mest flexibelt med 100 mg tabletter. Även andra barnlämpliga läkemedelsformer kan vara tillgängliga.

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

Maximal rekommenderad dos:

Under 6-åringar: 35 mg/kg/dygn

6–15-åringar: 1 000 mg/dygn

Över 15-åringar: 1 200 mg/dygn

### Trigeminusneuralgi

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



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

### Alkoholabstinens

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

### Diabetesneuropati

Vanligtvis 200 mg 2–4 gånger per dygn.

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

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

### Patienter med hankinesiskt och thailändskt ursprung

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

### Särskilda patientgrupper

*Lever- eller njursvikt*

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

### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

### *Hematologiska effekter*

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

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

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

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

### *Allvarliga hudreaktioner*

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

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

### *Farmakogenomik*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Andra hudreaktioner*

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

#### *Information till hälso- och sjukvårdspersonal*

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

#### *Överkänslighet*

Karbamazepin kan utlösa överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), en fördröjd överkänslighet av multiorgan karaktär med möjliga symtom som feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, förändringar i blodvärden beskrivande leverfunktion och ett syndrom där intrahepatiska gallvägar destrueras och försvinner (vanishing bile duct syndrome). Dessa symtom kan förekomma i olika kombinationer. Dessa effekter kan påverka även andra organ (t.ex. lungorna, njurarna, pankreas, myokardiet, kolon) (se avsnitt 4.8).

Korsöverkänslighet har observerats mellan karbamazepin och andra aromatiska antiepileptika (fenytoin, lamotrigin, oxkarbazepin och fenobarbital). Korsöverkänslighet mellan karbamazepin och oxkarbazepin kan förekomma hos cirka 25–30 % av patienterna. Försiktighet ska iakttas om patienten fått en hudreaktion från något läkemedel tillhörande denna läkemedelsgrupp. Generellt gäller att administreringen av karbamazepin ska avbrytas omgående om tecken eller symtom som tyder på överkänslighetsreaktion uppträder.

### *Anfall*

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

### *Leverfunktion*

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

### *Njurfunktion*

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

### *Hyponatremi*

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

### *Hypotyreos*

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

### *Antikolinerga effekter*

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

### *Psykiatriska effekter*

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

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

### *Fertila kvinnor*

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

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

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

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

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

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

#### *Endokrina effekter*

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

#### *Övervakning av plasmakoncentrationer*

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

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

#### *Dosminskning och avbrytning av behandling*

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

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

#### *Fall*

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

#### *Övrigt*

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

#### *Hjälpämnen*

Neurotol slow-tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Neurotol slow-tabletter innehåller ricinolja. Ricinolja kan ge magbesvär och diarré.

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

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

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

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

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

##### Kontraindikationinducerade interaktioner

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

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

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

*Analgetika och anti-inflammatoriska läkemedel:* dextropropoxifen, ibuprofen

*Androgener:* danazol

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

*Antidepressiva:* möjligen desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, trazodon, viloxazin

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

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

*Antihistaminer:* loratadin, terfenadin

*Tuberkulosläkemedel:* isoniazid

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

*Karbanhydrashämmare:* acetazolamid

*Kardiovaskulära medel:* verapamil, diltiazem

*Gastrointestinala medel:* möjligen cimetidin, omeprazol

*Muskelavslappnande medel:* oxibutynin, dantrolen

*Trombocyttaggregationshämmande medel:* tiklopidin

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

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

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

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

## Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin

Karbamazepindosen kan kräva utvärdering vid samtidig användning med följande läkemedel:

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

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

*Antineoplastiska läkemedel:* doxorubicin, cisplatin

*Tuberkulosläkemedel:* rifampicin

*Bronkodilaterande medel eller läkemedel mot astma:* teofyllin, aminofyllin

*Antivirala läkemedel:* efavirenz

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

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

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

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

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

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

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

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

*Antiemetika:* aprepitant

*Antiepileptika:* etosuximid, felbamat, klobazam, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, tiagabin, topiramat, valproat, zonisamid, primidon. För att undvika fenytointoxicitet och för låg behandlingsnivå av karbamazepinkoncentration i plasma bör fenytoinhalten i plasma justeras till 13 mikrogram/ml innan karbamazepin läggs till i patientens medicineringsplan. Både höjning och sänkning av

fenytoinkoncentrationen i plasma har rapporterats som följd av effekten av karbamazepin. Fenytoin har även visats sänka karbamazepinkoncentrationen i plasma. För att undvika fenytointoxicitet eller plasmanivåer av karbamazepin som underskrider den terapeutiska effekten ska plasmakoncentrationen av de båda läkemedlen övervakas under dositering och dosen justeras i enlighet med detta. Se även avsnitt 4.5 "Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av karbamazepin".

Det finns vissa rapporter om förhöjda mefenytoinkoncentrationer i plasma.

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

*Anthelmintika:* prazikvantel, albendazol

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

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

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

*Anxiolytika:* alprazolam, midazolam, klonazepam

*Bronkodilaterande medel eller läkemedel mot astma:* teofyllin

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

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

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

*Läkemedel vid erektil dysfunktion:* tadalafil

*Immunsuppressiva läkemedel:* ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

*Läkemedel mot sköldkörtelproblem:* levotyroxin

*Andra interaktioner:* östrogen- och/eller progesteroninnehållande preparat

#### Särskilda iakttagelser vid kombinationsmedicinering

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Effekter på serologiska tester



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

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

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

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

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

###### *Risk förknippad med karbamazepin:*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Fertila kvinnor

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

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

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

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

### **4.8 Biverkningar**

Vissa biverkningar är mycket vanliga eller vanliga, särskilt vid behandling av äldre patienter eller vid en för hög initialdos i början av karbamazepinbehandlingen. Exempel på dessa biverkningar är symtom i centrala nervsystemet (känsla av svindel, huvudvärk, ataxi, sömnhet, trötthet, diplopi), gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar) och allergiska hudreaktioner. Dosberoende biverkningar försvinner vanligen spontant efter några dagar eller vid tillfällig dosreduktion. Biverkningar kan undvikas genom att långsamt höja dosen i början av behandlingen och genom att använda preparat som frisätter läkemedlet långsamt (Neurotol slow). Symtom i centrala nervsystemet kan tyda på en relativ överdosering eller signifikant variation i plasmakoncentrationen. I dessa fall rekommenderas mätning av plasmakoncentrationerna av karbamazepin.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

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

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

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

|   | Mycket vanliga   | Vanliga   | Mindre vanliga           | Sällsynta | Mycket sällsynta  | Ingen känd frekvens |
|---|--|---|--------------------------|-----------|---|---------------------|
| bröstkörtel   |  |   |                          |           | nedsättning/ erektionsstörningar, onormal spermatogenes (med minskat antal spermier och/eller minskad spermierörlighet)   |                     |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Trötthet   |   |                          |           |   |                     |
| Undersökningar  | Förhöjda gamma-GT-värden (p.g.a. induktion av leverns mikrosomala enzymer; ej vanligen kliniskt signifikant) | Höjning av alkaliska fosfataser (AFOS) i blodet | Förhöjda transaminaserna |           | Ökat intraokulärt tryck, förhöjda kolesterolvärden i blodet, förhöjda nivåer av HDL och triglycerider. Funktionsstörning av tyroidea: reducerade L-tyroxin-koncentrationer (fritt tyroxin, tyroxin, trijodtyronin) och förhöjd tyrotropin-koncentration i blodet (vanligtvis utan kliniska symtom), ökning av blodets prolaktinnivå |                     |

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

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

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

Följande biverkningsinformation baserar sig på erfarenheter efter marknadsintroduktion, d.v.s. spontana biverkningsrapporter gällande karbamazepin och fall beskrivna i litteraturen. Eftersom rapportering om biverkningar är frivilligt och populationen är av okänd storlek är det inte möjligt att

beräkna frekvensen av biverkningarna på ett tillförlitligt sätt, varför de klassificeras som ingen känd frekvens.

#### *Infektioner och infestationer*

Reaktivering av humant herpesvirus 6.

#### *Blodet och lymfsystemet*

Benmärgssvikt

#### *Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer*

Fall (förknippade med ataxi, yrsel, sömnhet, hypotension, konfusion, sederig utlösta av behandling med karbamazepin) (se avsnitt 4.4).

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Minnesstörningar

#### *Magtarmkanalen*

Kolit

#### *Immunsystemet*

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

#### *Hud och subkutan vävnad*

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

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

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

#### *Undersökningar*

Sänkt bentäthet

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

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.

### *CNS*

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

### *Andningsorganen*

Andningsdepression, lungödem.

### *Hjärt- och kärlsystemet*

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

### *Magtarmkanalen*

Kräkningar, fördröjd tarmrörlighet och tömning.

### *Muskuloskeletala systemet*

Några fall av rabdomyolys har rapporterats i samband med karbamazepintoxicitet.

### *Njurfunktion*

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

### *Förändringar i laborativvärden*

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

## Behandling

Det finns ingen specifik antidot.

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

### *Särskilda anvisningar*

Hemoperfusion med kol rekommenderas. Hemodialys är den mest effektiva behandlingsformen vid karbamazepinförgiftning. På grund av 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, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF01.

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 krampröskeln och lindrar abstinenssymtom (t.ex. överirritation, tremor, stapplande gång). Vid *diabetes insipidus centralis* minskar karbamazepin urinmängden 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 schizoaffectiva störningar och mani i accelererade faser i kombination med neuroleptika samt i ”rapid cykling episoder”.

Karbamazepin är en antikonvulsant och lindrigt analgetisk vars verkningsmekanism endast delvis är känd. 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 spänningskänsliga Na<sup>+</sup>-kanaler, varvid upprepade aktionspotentialer hämmas. Karbamazepin hindrar avvikande känslighet men stör endast i liten grad den normala signaleringen av nervsystemet.

Däremot kan hämning av glutamatfrisättning och stabilisering av nervcellsmembraner vara ansvariga för de anti-epileptiska effekterna, medan hämning av dopaminets och noradrenalinets metabolism kan förklara de antimaniska effekterna av karbamazepin.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Relativt långsamt och nästintill fullständigt.

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

### 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 P450 3A har konstaterats vara huvudansvarig för bildningen av farmakologiskt aktiv karbamazepin-10,11-epoxid ur

karbamazepin. Humant mikrosomalt epoxidhydrolas har identifierats som det enzym som bildar 10,11-transdiolderivatet av karbamazepin-10,11-epoxid.

### Eliminering

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

### Sekretion

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

### Olika patientgrupper

#### *Äldre patienter (≥65 år)*

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

#### *Patienter som lider av lever- eller njursvikt*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

### Toxicitet begränsad till ändtarm

Den lokala toleransen av karbamazepinsuppositorier, som administrerats via ändtarmen till kaniner under en period på två veckor, 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**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Neurotol slow 100 mg: HDPE-burk. 100 tabletter.  
Neurotol slow 200 mg: HDPE-burk. 50, 100, 250 och 300 tabletter.  
Neurotol slow 300 mg: HDPE-burk. 50, 100 och 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

Neurotol slow 100 mg: 9731

Neurotol slow 200 mg: 8979

Neurotol slow 300 mg: 8980

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

Neurotol slow 100 mg

Datum för det första godkännandet: 17 augusti 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 11 oktober 2006

Neurotol slow 200 mg och 300 mg

Datum för det första godkännandet: 20 mars 1985

Datum för den senaste förnyelsen: 11 oktober 2006

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

31.1.2022