

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carbamazepine Nycomed 200 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg karbamasepiini.

*INN. Carbamazepinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt. lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett; 200 mg, Valged ümarad poolitusjoonega tabletid

Tablette saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Epilepsia. Kolmiknärv neuralgia ja glossofarüngeaalneuralgia. Diabeetiline neuropaatia. Alkoholi võõrutussündroom.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Võimalusel tuleb Carbamazepine Nycomed-i kasutada monoteraapiana, kui aga kasutatakse polüteraapiana, tuleb kasutada sarnast aeglaselt tõstetavat annuse mustrit. Ravi tuleb alustada väikese annusega, mida optimaalse toime saamiseni aeglaselt suurendatakse, et vältida kõrvaltoimete teket. Raviannus tuleb määrata vastavalt ravimi plasmakontsentratsioonile (täiskasvanutel 4...12 µg/ml). Kui on saavutatud adekvaatne kontroll krampide üle, võib annust vähendada vähima toimiva annuseni. Ravi lõpetamisel või vahetamisel mõne teise antiepileptikumiga vastu, tuleb annust järk-järgult vähendada, kuna järsk lõpetamine võib tõsta krampide esinemissagedust (vt lõik 4.4).

Carbamazepine Nycomed-i lisamisel teisele antiepileptikumile tuleb selle annust järk-järgult suurendada, kohandades (vähendades) vastavalt teise ravimi annust (vt lõik 4.5).

- Epilepsia

##### Täiskasvanud

Algannus on 100 mg kaks korda ööpäevas, seejärel suurendatakse järk-järguliselt annust 200 mg kaupa ööpäevas ühe nädalase intervalliga. Säilitusannus: 600...1200 mg ööpäevas, jaotatuna 2 annuseks. Tavaline keskmine annus on vahemikus 17...25 mg/kg/ööpäevas. Üldiselt ei tohi annus olla suurem kui 1200 mg/ööpäevas, ent on kasutada harvadel juhtudel ka annuseid kuni 1600 mg/ööpäevas.

##### Lapsed

Alla 6 aastastele lastele on algannus 10...20 mg/kg ööpäevas jaotatuna 2...3 annuseks. Annust võib seejärel suurendada nädalase intervalliga, kuni on saavutatud soovitud kliiniline toime.

6...12 aastastel lastel on algannus 100 mg 2 korda ööpäevas, mida suurendatakse nädalase intervalliga lisades 100 mg ööpäevas, kuni on saavutatud soovitud kliiniline toime.

Üle 12 aastastel lastel on algannus 200 mg 2 korda ööpäevas, mida suurendatakse nädalaste intervallidega, lisades 200 mg ööpäevas, kuni on saavutatud soovitud kliiniline toime.

Säilitusravi lastel: 10...20 mg/kg ööpäevas jagatuna vähemalt 2 annuseks. Maksimaalne annus on 35 mg/kg ööpäevas. Annus ei tohiks ületada lastel vanuses 6 kuni 15 aastat 1000 mg ööpäevas ja patsientidel 15 aastat ja vanemad 1200 mg ööpäevas.

Pärast täisannusega 7 päeva kestnud ravi tuleb kontrollida ravimi kontsentratsiooni vereplasmas ja vajadusel reguleerida annust. Fenütoiini või fenobarbitaali koosordineerimisel manustada karbamasepiini hommikul ja õhtul ning suuremas annuses enne magamaminekut, et saavutada püsiv kontsentratsioon vereplasmas 24 tunni jooksul.

- Neurogeenne valu

Ravi alguses manustada 100 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel võib annust tõsta kuni 200 mg ööpäevas, manustades 100 mg iga 12 tunni järel kuni valu lakkamiseni. Säilitusannus: 600...1200 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel vähendatakse annust järk-järgult kuni väikseima valu vähendava annuseni (nt 600 mg 1 kord ööpäevas). 3 kuulise raviga peaks saavutama väikseima efektiivse annuse või siis ravi lõpetama. Kui vajatakse kiiret valuvaigistavat toimet, võib esimesel päeval manustada suurema annuse, nt 600 mg õhtul.

- Alkoholi võõrutussündroomi ravi

600...1200 mg kaks korda ööpäevas (kontsentratsioon vereplasmas 20...40 µmol/l), 2...4 nädala jooksul. Sagedaste krampide puhul kuni 1200 mg, jaotatuna 2...3 annuseks ööpäevas. Deliiriumi korral ei ole soovitatav karbamasepiini kombineerida sedatiivsete ja hüpnootiliste ravimitega. Ravimi kontsentratsiooni plasmas tuleb regulaarselt jälgida. Ravi tuleb lõpetada 7...10 päevaga, annust järk-järgult vähendades.

- Diabeetiline neuropaatia

Keskmine ööpäevane annus on 200 mg 3 korda ööpäevas, erandkorras võib manustada kuni 400 mg 3 korda ööpäevas.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksakahjustus/Neerukahjustus*

Andmed puuduvad karbamasepiini farmakokineetika kohta neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

##### *Eakad*

Üldiselt ei ole eakatel annuse kohandamine vajalik, kuid võimalike ravimite koostoimete tõttu tuleb ravi alustada ettevaatlikult; algannus peab olema väike (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist tuleb hanid (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu patsiendid võimalusel skriinida HLS-B\*1502 suhtes, kuna see alleel viitab ägeda karbamasepiiniga seotud SJS (Stevensi-Johnsoni sündroom) tekke riskile (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Tablette võib võtta vedelikuga enne sööki, söögi ajal või söögikordade vahel.

Võimalusel tuleb Carbamazepine Nycomed tablette kasutada monoterapiiana. Ravi tuleb alustada väikese annusega, mida optimaalse toime saamiseni aeglaselt suurendatakse. Kui on saavutatud adekvaatne kontroll krampide üle, võib annust vähendada vähima toimiva annuseni. Ravi lõpetamisel tuleb annust järk-järgult vähendada, kuna järsk lõpetamine võib krampe ägestada (vt lõik 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või sarnase struktuuriga ainete (nt. tritsüklilised antidepressandid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Karbamasepiini ei tohi kasutada luuüdi kahjustuse, AV-blokaadi, ülejuhte häirete ning ägeda või anamneesis esinenud maksa porfüüriate (nt akuutne intermitteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, *porphyria cutanea tarda*) korral.

Karbamasepiin on vastunäidustatud samaaegselt MAO inhibiitoritega. MAO-inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne karbamasepiin-ravi alustamist, võimalusel isegi varem (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna karbamasepiin ei toimi absansside korral ning võib neid põhjustada või ägestada, on ta selle seisundi korral vastunäidustatud.

Segatüüpi krampihoogude korral tuleb karbamasepiini kasutada ettevaatlikult, sest võib suurenda generaliseerunud krampide tekkeoht. Seisundi halvenemisel tuleb ravi karbamasepiiniga katkestada.

Müokloonuse korral ei ole karbamasepiin valikravimiks.

##### **Ettevaatusabinõud**

Karbamasepiini tohib välja kirjutada ainult pärast hoolikat kasu/riski suhte hindamist ning jälgida tuleb patsiente, kellel on olnud südame-, maksa-, või neerukahjustus, teiste ravimitega esinenud hematoloogilised kõrvaltoimed või katkestatud karbamasepiini ravikuurid.

**Comment [MU1]:** Tõstsin altpoolt siia

Ravi ajal karbamasepiiniga on harva tekkinud aplastiline aneemia ja agranulotsütoos, ent väga madala esinemissageduse tõttu on raske hinnata ohu suurust. Keskmiseks agranulotsütoosi esinemise riskiks ravimata üldpopulatsioonis on hinnatud 4,7 inimest miljoni elaniku kohta aastas ja aplastilise aneemia esinemise riskiks 2 inimest miljoni elaniku kohta aastas. Vereliistakute või valgete vereliblede arv esineb sageli karbamasepiini kasutamise ajal. Sellest hoolimata tuleb enne ravi ja ravi ajal regulaarselt kontrollida verepilti (kaasa arvatud vereliistakute arv ja retikulotsüüdid ja seerumi raua sisaldus) ja teha uriinianalüüs ning kontrollida jääklämmastiku sisaldust. Patsiente ja nende lähedasi tuleb informeerida võimalikest mürgistuse ja hematoloogiliste kõrvaltoimete varajastest sümptomitest, samuti naha- ja maksareaktsioonide sümptomitest. Palaviku, neelvalu, lööbe, suuhaavandite, verevalumite, petehhiate või hemorraagilise purpuri tekkimisel peab patsient koheselt arstiga konsulteerima.

Kui valgete vereliblede või vereliistakute arv on väga madal või langeb ravi jooksul, tuleb patsienti ja verepilti hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Asümptomaatilise ja mitteprogresseeruva leukopeenia korral ei ole ravi katkestamine vajalik. Raskekujulise, progresseeruva ja sümptomaatilise leukopeenia (neelvalu, palavik) korral tuleb ravi katkestada.

Karbamasepiin-ravi tuleb lõpetada ka juhul kui esineb luuüdi kahjustuse sümptomeid.

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida ka maksafunktsiooni näitajaid, eriti eakatel ja maksahaigusega patsientidel.

Maksa töö halvenemisel või ägeda maksahaiguse tekkimisel tuleb ravi koheselt katkestada.

Mõned maksafunktsiooni näitajad võivad olla normist väljas karbamasepiin-ravi saavatel patsientidel, eriti gamma-glutamüül-transferaas. See on tõenäoliselt maksa ensüümi induktsiooni tõttu, mis võib tõsta ka alkaalse fosfaadi aktiivsust. Nende näitajate tõus ei ole näidustus karbamasepiin-ravi lõpetamiseks.

Väga harva esineb tõsiseid maksakahjustusi vastusena karbamasepiin-ravile. Maksafunktsiooni kahjustuse või ägeda maksa haiguse nähtude ja sümptomite tekkel tuleb koheselt hinnata karbamasepiin-ravi edasist jätkamist.

Karbamasepiin võib ägestada *Sclerosis multiplex*'i sümptomeid.

##### Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine:

Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikumide kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja

suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism karbamasepiini saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude osas ja vajadusel rakendada sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest pöörduda enesetapumõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel arsti poole.

#### Nahareaktsioonid

Karbamasepiini kasutamise ajal on teatatud eluohtlikest nahareaktsioonidest: toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS). Patsiente tuleks teavitada, millised on nende nähud ja sümptomid ning patsiente nahareaktsioonide suhtes põhjalikult jälgida. Kõrgeim risk SJS või TEN avaldamiseks on esimeste ravinädalate jooksul. Kui tekivad SJS või TEN sümptomid või nähud (nt kestev nahalööve sageli koos villide või limaskestast kahjustustega), tuleb ravi Carbamazepine Nycomed-iga katkestada. Parimad tulemused SJS-i ja TEN-i raviks saadakse varajasel diagnoosimisel ja koheselt kahtlustatava ravimi ära jätmisel. Varajane ravi lõpetamine on seotud parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud SJS või TEN Carbamazepine Nycomed-i kasutamise ajal, ei tohi seda ravimit patsiendil enam kunagi kasutada.

#### HLA-B\*1502 alleel hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu populatsioonis

Karbamasepiinravi saavate hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu patsientide ning neil esineva HLA-B\*1502 vahel on täheldatud tugevat seost ägedate nahareaktsioonide tekke riskiga nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS). HLA-B\*1502 esinemissagedus on umbes 10% Hiina hani ja Tai populatsioonis. Enne karbamasepiinravi alustamist peavad alleeli esinemise riski-gruppi kuuluvad patsiendid olema skriinitud (vt lõik 4.2). Karbamasepiinravi ei tohi alustada patsientidel, kellel esineb alleel, v.a juhul, kui teised ravivõimalused puuduvad. Patsientidel, kellel ei leitud HLA-B\*1502, esineb madal SJS tekke risk, kuid vaatamata sellele võivad reaktsioonid siiski väga harva tekkida.

Osad tõendid viitavad suurenenud riskile karbamasepiiniga seostatud tõsise TEN/SJS tekkeks teiste Aasia rahvuste seas. HLA-B\*1502 alleeli esindatuse tõttu teiste Aasia rahvuste seas (nt üle 15% filipiinlaste ja malaisialaste seas) tuleks riskipopulatsiooni hulgas mõelda geneetilisele testimisele HLA-B\*1502 alleeli suhtes. HLA-B\*1502 alleeli levimus on testitud Euroopa päritolu, Aafrika ja Hispaania päritolu populatsioonides ning jaapanlaste ja korealaste hulgas on väike (< 1%).

Kaukaasia elanikkonna seas ei ole leitud seost HLA-B\*1502 alleeli ja SJS vahel.

#### HLA-A\*3101 alleel Euroopa ja Jaapani populatsioonis

On mõningaid andmeid, mis seostavad HLA-A\*3101 alleeli karbamasepiinist põhjustatud tõsise nahareaktsioonidega, nagu SJS, TEN ja ravimlööve koos eosinofiiliaga (DRESS), või vähemtõsiste nahareaktsioonidega, nagu äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) ja makulopapuloosne lööve (vt lõik 4.8) eurooplastel ning jaapanlastel.

HLA-A\*3101 alleeli esinemissagedus on erinevates etnilistes populatsioonides väga erinev. Nii näiteks on HLA-A\*3101 alleeli levimus Euroopa populatsioonides vahemikus 2...5% ja Jaapani populatsioonis umbes 10%.

HLA-A\*3101 alleeli esinemine võib suurendada karbamasepiinist põhjustatud nahareaktsioonide tekkeriski (enamasti vähemtõsised reaktsioonid) 5,0%-lt üldpopulatsioonis 26,0%-ni Euroopa päritolu patsientidel, samas kui selle puudumine võib langetada antud riski 5,0%-lt 3,8%-ni.

Ei ole veel piisavalt andmeid, et soovitada HLA-A\*3101 alleeli skriinimist patsientidel enne ravi alustamist karbamasepiiniga.

Kui Euroopa või Jaapani päritolu patsientidel on teada HLA-A\*3101 alleeli esinemine, siis võib karbamasepiini kasutada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasulikkus kaalub üles võimalikud riskid.

Kergemad nahamuutused (nt isoleeritud makulaarne või makulopapulaarne eksanteem) võivad samuti ilmned, mis on tavaliselt ohutud ning mööduvad spontaanselt päevade või nädalate jooksul kas ravi jätkamisel või pärast annuse vähendamist. Kuna nahareaktsiooni varaste sümptomite järgi on raske teha vahet kergemal ja raskemal astmel, tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida ravi kohese katkestamise arvestusega juhul, kui reaktsioon ravi jätkudes halveneb.

Kinnitust ei ole leidnud HLA-B\*1502 alleeli esinemise seos teiste karbamasepiini poolt põhjustatud vähemtõsiste nahareaktsioonide (antikonvulsantide suhtes ülitundlikkuse sündroom või kerge laigulissõlmeline lööve) tekke riskiga.

Suure tõenäosusega on tähtis osa erinevatel HLA alleelidel vastuvõtlike patsientide immuunreaktsioonide tekkel (vt lõik 4.2).

Karbamasepiin võib esile kutsuda ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas multiorganülitundlikkust, mis võib mõjutada nahka, maksa (kaasaarvatud maksasisesed sapiteed), vereloomeorganeid ja lümfisüsteemi või teisi organeid, kas üksikult või mitme organi kaupa, põhjustatuna süsteemsest reaktsioonist (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel esineb ülitundlikkusreaktsioone karbamasepiinile, peaks teavitama, et karbamasepiini ja okskarbamasepiini puhul võib esineda ristuvat allergiat keskmiselt 25...30% patsientidest. Ristuv allergia võib esineda ka karbamasepiini ja fenütoiini puhul.

Carbamazepine Nycomed-ravi tuleb otsekohe lõpetada, kui ilmnevad ülitundlikkuse nähud või sümptomid.

Ettevaatus on vajalik karbamasepiini kasutamisel koos teiste ravimitega, mille metabolismis osaleb tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) (vt lõik 4.5).

Karbamasepiinil on nõrk kolinoblokeeriv toime, mistõttu glaukoomiga patsiente tuleb jälgida ja neid teavitada võimalikest ohtudest (vt lõik 4.8).

Karbamasepiin võib provotseerida psühhoosi või segasuse ja ärevuse tekkimist seda eriti eakatel patsientidel.

Karbamasepiinravi järsk lõpetamine võib esile kutsuda krampide teket. Kui ravi karbamasepiiniga tuleb katkestada järsku, siis üleminek teisele antiepileptilisele ravimile tuleb teha sobiva ravi foonil (nt diasepaam veeni või rektaalselt, fenütoiin veeni).

Üksikjuhtudel on teatatud meeste viljakuse vähenemisest ja/või spermatogeneesi häiretest (vt lõik 4.6).

Karbamasepiin võib, eriti ravi algul, aeglustada reaktsioonikiirust (vt lõik 4.7).

Carbamazepine Nycomed tablettide kasutamisel koos peroraalsete kontratseptiividega on teatatud tsüklihäiretest veritsusest. Carbamazepine Nycomed võib mõjutada peroraalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu tuleks fertiilses eas naistel kaaluda alternatiivsete mitte-hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist või kasutada kontratseptiive, mis sisaldavad vähemalt 50 µg östrogeeni. Carbamazepine Nycomed võib maksa ensüümide induksiooni tõttu põhjustada östrogeene ja/või progesterooni sisaldavate ravimite toime vähenemist (nt kontratseptiooni ebaõnnestumine) (vt lõik 4.5 ja 4.6).

Kuigi korrelatsioon karbamasepiini annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel ning plasmakontsentratsiooni ja kliinilise efektiivsuse vahel ei ole selgelt väljendunud, tuleks plasmakontsentratsiooni jälgida järgmiste seisundite puhul: haigushoogude märkimisväärne sagenemine/ravimi sobivuse määramine; rasedus; laste või noorukite ravi; võimalikud imendumishäired; kahtlustatav toksilisus erinevate ravimite kasutamisel (vt lõik 4.5).

Carbamazepine Nycomed sisaldab abiainaena laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Teiste ravimite plasmakontsentratsiooni mõjutamine*

Karbamasepiin-10,11 epoksiidi (aktiivne metaboliit) formeerumist katalüüsib peamiselt ensüüm tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4). Karbamasepiini manustamine koos CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada plasmakontsentratsiooni ning seeläbi indutseerida kõrvaltoimete teket. Manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega võib kiirendada karbamasepiini metabolismi ning seetõttu väheneb karbamasepiini plasmakontsentratsioon ning terapeutiline efektiivsus.

Samuti võib CYP3A4 indutseerija-ravi katkestamine vähendada karbamasepiini metabolismi, mille tõttu karbamasepiini plasmakontsentratsioon suureneb.

Karbamasepiin on CYP3A4 ning teiste I ja II faasi ensüümsüsteemide potentsiaalne indutseerija maksas. Seetõttu võivad ensüümsüsteemi induktsiooni tõttu peamiselt CYP3A4-vahendusel metaboliseeruvate teiste ravimite plasmakontsentratsioonid väheneda.

Karbamasepiin-10,11-epoksiidi muutumist 10,11-transdiolderivaadiks katalüüsib inimese mikrosomaalne epoksiid-hüdrolaas. Selle ensüümi inhibiitorite samaaegne manustamine võib põhjustada karbamasepiin-10,11-epoksiidi plasmakontsentratsiooni suurenemist.

*Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni mõjutab karbamasepiin:*

Karbamasepiin võib teatud ravimitega vähendada plasmakontsentratsiooni, muuta või isegi kaotada ravimi toime. Vajalik võib olla järgmiste ravimite annuse kohandamine vastavalt kliinilisele vajadusele:

Antiepileptikumid: klobasaam, klonasepaam, etosuksimiid, felbamaat, okskarbasepiin, zonisamiid, primidoon, tiagabiin, valproehape, lamotrigiin, topiramaat. Fenütoiini kontsentratsioon võib koostoimes nende ravimitega suureneeda, samuti väheneda, erandjuhtudel võib tekkida kooma või segasusseisund. Mefenütoiini kontsentratsioon võib mõningatel juhtudel suureneeda.

Kortikosteroidid: prednisoloon, deksametasoon.

Immuunosupressandid: tsüklosporiin.

Kardiovaskulaarsed ravimid: kaltsiumikanali blokaatorid (dihüdropüridiini grupp) nt felodipiin ja isradipiin, digoksiin.

Antibiootikumid: tetratsükliinid (doksütsükliin).

Neuroleptikumid: haloperidool ja bromperidool, imipramiin, klosapiin, olansapiin, kvetiapiin, risperidoon, ziprasidoon.

Valuvaigistid, põletikuvastased ravimid: buprenorfiin, metadoon, paratsetamool, tramadool.

Bronhilõõgastid või astmavastased ravimid: teofülliin.

Suukaudsed antikoagulandid: varfariin, atsenokumarool, fenprokumoon, dikumarool.

Kontratseptiivid: hormonaalsed kontratseptiivid. Tuleks kaaluda mittehormonaalsete vahendite kasutamist (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Antidepressandid: bupropioon, tsitalopraam, mianseriin, nefasodoon, sertraliin, trasodoon, tritsükliilised antidepressandid (nt imipramiin, amitriptüliin, nortriptüliin, klomipramiin). Carbamazepine Nycomed-i tablette ei tohi kasutada koos monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAO-inhibiitorid): MAO-inhibiitorite kasutamise peab lõpetama vähemalt kaks nädalat enne Carbamazepin Nycomed-ravi alustamist ning kui kliiniline seisund vähegi võimaldab, siis veelgi varem (vt lõik 4.3).

Seenevastased ravimid: itrakonasool.

Antihelmintikumid: prasikvanteel.

Antineoplastilised ravimid: imatiniib.

Viirusvastased ravimid: HIV-ravis kasutatavad proteaasi inhibiitorid (nt indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir).

Opioidid: fentanüül.

Anksiolüütikumid: alprasolaam, midasolaam.

Kilpnäärme ravimid: levotüroksiin.

Teised koostoimed: östrogeene ja/või progesteroone sisaldavad ravimid, gestriinon, tiboloon, toremifeen.

*Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni võivad vähendada:*

Antiepileptikumid: fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon, okskarbasepiin, metsuksimiid, fensuksimiid, felbamaat. Tõenäoliselt ka klonasepaami, kuigi andmed on osaliselt vastukäivad.

Bronhilõõgastid või astmavastased ravimid: teofülliin, aminofülliin.

Antineoplastilised ravimid: tsiplatiin või doksorubiin.

Tuberkuloosivastased ravimid: rifampitsiin.

Dermatoloogilised ravimid: isotretinoiin võib muuta karbamasepiini ja karbamasepiin-10, 11-epoksiidi biosaadavust ja/või kliirensit; karbamasepiini plasmakontsentratsiooni tuleks jälgida.

Malaariavastased ravimid: meflokiin võib karbamasepiini toimet muuta ja seetõttu võib olla vajalik annuse kohandamine.

Teised koostoimed: naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid.

*Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni võivad suurendada:*

Antibiootikumid: makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin, josamütsiin, klaritromütsiin).

Tuberkuloosivastased ravimid: isoniasiid.

Kaltsiumikanalite blokaatorid: verapamiil, diltiaseem.

Karboanhüdraasi inhibiitorid: atsetasoolamiid.

Valuvaigistid, põletikuvastased ravimid: dekstropoksüfeen/propoksüfeen, ibuprofeen.

Antidepressandid: tõenäoliselt desipramiin, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, viloksasiin, nefasodoon, trasodoon.

Androgeenid: danasool.

Antiepileptikumid: stiripentool, vigabatriin.

Seenevastased ravimid: asoolid (nt itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, vorikonasool).

Antihistamiinikumid: loratadiin, terfenadiin.

Antipsühhootikumid: olansapiin.

Viirusvastased ravimid: HIV-ravis kasutatavad proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir).

Gastrointestinaalsed ravimid: tõenäoliselt tsimetidiin, omeprasool.

Müorelaksandid: oksübutüniin, dantroleen.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: tiklopidiin.

Teised koostoimed: nikotiinamiid (suurtes annustes), greipfruudi mahl.

Kuna karbamasepiini plasmakontsentratsiooni tõus võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt peapööritus, uimasus, ataksia, diploopia), tuleb karbamasepiini annust vastavalt kohaldada ja/või monitoorida plasmakontsentratsiooni.

*Ained, mis võivad suurendada aktiivse metaboliidi karbamasepiin-10,11-epoksiidi kontsentratsiooni plasmas*

Kuna karbamasepiini ja tema farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi – karbamasepiin-10,11-epoksiidi plasmakontsentratsiooni suurenemine võib väljenduda ka sümptomitena, mis on mainitud kõrvaltoimete alalõigus (pearinglus, väsimus, ataksia, diploopia), tuleb teiste, allpool nimetatud ainete samaaegsel kasutamisel karbamasepiini annust vastavalt kohaldada ja/või monitoorida plasmakontsentratsiooni: kvetiapiin, primidoon, progabiid, valproehape, valnoktamiid ja valpromiid.

*Ettevaatus on vajalik järgmiste kombinatsioonide puhul:* Levetiratsetaami ja karbamasepiini koosmanustamisel on teatatud karbamasepiinist tingitud mürgituse esinemissageduse tõusu.

Neuroleptikumide (haloperidool, tioridasiin, metoklopramiidi või trunkvillisaatorite ja karbamasepiini samaaegne kasutamine suurendab neuroloogiliste kõrvaltoimete ohtu.

Liitiumi ja karbamasepiini samaaegne kasutamine suurendab mõlema aine neurotoksilist toimet, vaatamata sellele, et liitiumi plasma kontsentratsioon on terapeutilises vahemikus. Tähelepanu pöörata järgmistele neurotoksilistele sümptomitele: ebakindel kõnnak, ataksia, nüstagm, lihasreflekside intensiivistumine, lihasfastsikulatsioonid.

Karbamasepiin võib suurendada isoniasiidid hepatotoksilisust.

Karbamasepiini ja mõnede diureetikumide (hüdroklorotiasiid, furosemiid) kombineerimine võib põhjustada hüponatreemiat (vt lõik 4.8).

Karbamasepiin võib vähendada mittedepolariseerivate lihasrelaksantide (pankuroonium) toimet. Võimalik on neuromuskulaarse blokaadi kiirem regressioon. Seetõttu on vajalik lihasrelaksante saavaid patsiente jälgida ning vajadusel annuseid suurendada.

Isotretioniini ja karbamasepiini samaaegsel kasutamisel on vajalik kontrollida karbamasepiini plasmakontsentratsiooni, kuna on esinenud karbamasepiini ja tema aktiivse metaboliidi biosaadavuse ettenägematut muutust.

Karbamasepiin võib suurendada kilpnäärmehormoonide eliminatsiooni ja suurendada hüpötüreosiga patsientidel nende hormoonide vajadust. Seetõttu peab kilpnäärmehormoonide näitajaid määrama karbamasepiinravi alguses ja lõpetamisel ning vajadusel hormoonide annuseid korrigeerima. Serotoniini-tüüpi antidepressantide (fluoksetiin) samaaegne kasutamine võib põhjustada toksilist serotoniinisündroomi. Alkoholi kasutamine võib suurendada karbamasepiini kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemile ja vähendada patsiendi alkoholi taluvust. Seetõttu peaks ravi ajal vältima alkoholi tarbimist.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Kontratseptsioon

Carbamazepine Nycomed tablettide kasutamisel koos hormonaalsete kontratseptiividega on teatatud tsüklihäiretest veritsusest. Carbamazepine Nycomed võib mõjutada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu tuleks fertiilses eas naistel kaaluda alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Carbamazepine Nycomed võib ensüümide induktsiooni tõttu põhjustada östrogeene ja/või progesterooni sisaldavate ravimite toime vähenemist (nt kontratseptsiooni ebaõnnestumine) (vt lõik 4.4 ja 4.5).

##### Rasestuda võivad naised ja rasedus

Fertiilses eas naistel tuleks võimalusel kasutada karbamasepiini monoterapiat, kuna vääringute risk suureneb vastündinutel, kelle emasid on ravitud kombinatsioonravis mõne teise krambivastase ravimiga.

Karbamasepiin on loomkatsetes teratogeenne. Mõned uuringud on näidanud ravimi teratogeensust ka inimesel. Siiski on karbamasepiin kõige vähem vääringuid põhjustav epilepsia ravim klonasepaami kõrval. Patsiendi rasestumise või raseduse planeerimise korral või ravi alustamise vajadusel raseduse ajal tuleb hoolikalt kaaluda riski/kasu vahekorda, eriti raseduse esimesel kolmel kuul; kui ravimi kasutamine on hädavajalik, tuleb manustada võimalikult väikesi toimivaid annuseid (eriti raseduse 20...40 päeval) ja tuleb kontrollida plasma kontsentratsiooni. Teiste ravimite (sh krambivastaste) manustamisest koos karbamasepiiniga tuleb hoiduda. Ravimine raseduse ajal nõuab hoolikat patsiendi jälgimist.

Epilepsiaravi mittesaavate emade järeltulijatel on suurem kalduvus arenguhäirete tekkeks, kaasa arvatud vääringud. Karbamasepiin, nagu ka teised epilepsia ravimid tõstavad vääringute tekke riski, kuid siiski kindlad tõendid karbamasepiini monoterapiat kontrollitud uuringute põhjal puuduvad.

Siiski on karbamasepiini seostatud loote vääringute ja skeleti arenguhäiretega (*spina bifida*, suulaelõhe, südamerikked, hüpospaadia ja teiste keahosade anomaaliad). Patsiente tuleb teavitada suuremast ohust vääringute tekkeks ja tuleb soovitada antenataalset skriiningut, et välja selgitada loote võimalikke vääringuid.

Raseduse ajal ei tohi efektiivset epilepsia ravimist katkestada, kuna haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui ka lapsele.

On teada, et raseduse ajal võib tekkida foolhappe defitsiit. Antiepileptikumid võivad suurendada foolhappe defitsiiti, eriti raseduse ajal. Foolhappe defitsiit võib põhjustada sünnidefektide esinemissageduse suurenemist epilepsia ravimist saanud naiste lastel. Seetõttu on soovitatav enne rasedust ja raseduse ajal täiendavalt foolhapet manustada.

Antiepileptikumide manustamisel emale võib vastündinul tekkida hemorraagia, mille vältimiseks on soovitatav emale raseduse viimastel nädalatel ja vastündinule manustada K<sub>1</sub>-vitamiini preparaate.

Üksikjuhtudel on teatatud neonataalsete krampide ja/või hingamisdepressiooni esinemisest seoses karbamasepiini ja mõne teise krambivastase ravimi kasutamisega emal. Mõnel juhul on vastündinul esinenud oksendamist, kõhulahtisust ja/või vähenenud isu seoses karbamasepiini kasutamisega emal. Need reaktsioonid võivad olla seotud neonataalse ärajätusündroomiga.

##### Imetamine

Karbamasepiin imendub rinnapiima. Karbamasepiini kontsentratsioon rinnapiimas on 25...60% sellest, mis plasmas. Rinnaga toitmise eelised peaksid üles kaaluma vähese kõrvaltoimete tekkevõimaluse imikul. Carbamazepine Nycomed-i kasutavad emad võivad oma lapsi rinnaga toita tingimusel, et imikut jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes (söögiisu vähenemine, letargia, ülitundlikkus karbamasepiini suhtes, naha ülitundlikkusreaktsioonid). Kõrvaltoimete tekkimisel tuleks rinnaga toitmine lõpetada.



### *Fertiilsus*

Väga harva on teatatud meeste viljakuse vähenemisest ja/või spermatogeneesi häiretest, kuid põhjuslikud seosed pole teada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravim Carbamazepine Nycomed omab toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. See võib põhjustada pearinglust ja uimasust ning seetõttu reaktsioonikiirus võib aeglustuda, eriti ravi alustamisel ja annuste muutmisel. Patsiendid peavad autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olema ettevaatlikud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Teatud tüüpi kõrvaltoimed tekivad väga sageli või sageli ravi algul, liialt suurte algannuste kasutamisel, ning samuti eakatel. Nendeks kõrvaltoimeteks on KNS kõrvaltoimed (pearinglus, peavalu, ataksia, uimasus, väsimus, diploopia); seedetrakti häired (iiveldus, oksendamine) ja allergilised nahareaktsioonid.

Annusest sõltuvad kõrvaltoimed vähenevad tavaliselt mõne päeva jooksul kas spontaanselt või pärast ajutist annuse vähendamist. KNS kõrvaltoimete ilmnemisel võib oletada suhtelist üleannustamist või märkimisväärset plasmakontsentratsiooni kõikumist. Sellistel juhtudel on otstarbekas määrata plasmakontsentratsioon ja jagada ööpäevane annus väiksemateks (nt 3...4-ks) annusteks.

Alljärgnevalt on kõrvaltoimed toodud MedDRA-süsteemi organklasside kaupa ja vastavalt MedDRA-esinemissageduse konventsioonile. Sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (>1/10); sage (>1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100); harv (>1/10 000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000), kaasa arvatud üksikjuhtumid.

### Närvisüsteemi häired

#### *Väga sage*

Pearinglus, väsimus, tserebellaarne ataksia, unisus.

#### *Sage*

Peavalu, akommodatsioonihäired (nt hägune nägemine), tserebrovestibulaarsed ja okulomotoorsed sümptomid (düsartria, treemor, diploopia, hägune nägemine ja nüstagm).

#### *Aeg-ajalt*

Kontrollimatud liigutused nagu treemor, *asterixis*, lihasspasmid ja tikid.

#### *Harv*

Kontrollimatud liigutused näos - grimassid (orofatsiaalne düskineesia), silmade liigutamise häired, kõnehäired (nt düsartria, ebaselge kõne), koreoatetoos, perifeerne neuropaatia, paresteesia, lihasnõrkus ja parees. Maliigne neuroleptiline sündroom, maitsetundlikkuse muutused.

#### *Väga harv*

### Psühhiaatrilised häired

#### *Harv*

Nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid, depressioon, anoreksia, segasus ja rahutus, agressiivsus, agitatsioon.

#### *Väga harv*

Võib vallanduda latentne psühhosis.

### Silma kahjustused

#### *Väga harv*

Konjunktiviit, akommodatsioonihäired, kahekordne nägemine, läätse tuhmumine, silmasisese rõhu tõus.

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

#### *Väga harv*

Lihaskoe ja liigesvalud, lihasspasmid, jalakrambid. On teateid vähenenud luu mineraalsest tihedusest, osteopeeniast, osteoporoosist ja murdudest patsientidel, kes saavad pikaajaliselt karbamasepiinravi. Toimemehhanismi, millega karbamasepiin luu ainevahetust mõjutab, ei ole kindlaks tehtud.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

#### *Väga sage*

Allergiline dermatiit, urtikaaria, mis võib olla äge.

<i>Aeg-ajalt</i>	Eksfoliatiivne dermatiit ja erütrodermia.
<i>Harv</i>	Pruuritus.
<i>Väga harv</i>	Fotosensibilisatsioon, <i>erythema exsudativum multiforme et nodosum</i> , tõsised nahareaktsioonid: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)* ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), purpur, vaskuliit, alopeetsia, profuusne higistamine, nahapigmentatsiooni muutused, akne, hirsutism.

\* Mõnedes Aasia riikides esinenud ka sagei.

On järjest enam tõendeid geneetiliste markerite ja naha kõrvaltoimete, nagu SJS, TEN, DRESS, AGEP ja makulopapuloosne lööve esinemise suhtes. Euroopa ja Jaapani päritolu patsientidel on nendest kõrvaltoimetest teatatud seoses karbamasepiini kasutamise ja HLA-A\*3101 alleeli esinemisega. Teist markerit, HLA-B\*1502 seostatakse tugevalt SJS ja TEN esinemisega Hiina Hani ja Tai päritolu isikutel ja mõnedel teistel Aasia päritolu isikutel (vt lisainformatsiooni lõikudest 4.2 ja 4.4).

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

<i>Väga sage</i>	Leukopeenia (enamasti kerge ja mööduv).
<i>Sage</i>	Trombotsütopeenia, eosinofiilia.
<i>Harv</i>	Leukotsütoos, lümfadenopaatia, foolhappe defitsiit.
<i>Väga harv</i>	Agranulotsütoos, aplastiline aneemia, teised aneemia vormid (hemolüütiline, megaloblastiline), pantsütopeenia, punaste vererakkude täielik aplaasia, aneemia, neutropeenia, äge intermitteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, <i>porphyria cutanea tarda</i> , retikulotsütoos.

#### Seedetrakti häired

<i>Väga sage</i>	Iiveldus ja oksendamine.
<i>Sage</i>	Isutus, suukuivus.
<i>Aeg-ajalt</i>	Kõhulahtisus ja -kinnisus.
<i>Harv</i>	Kõhuvalu.
<i>Väga harv</i>	Stomatiit, gingiviit, glossiit, pankreatiit.

#### Maksa ja sapiteede häired

<i>Väga sage</i>	Suurenenud gamma-GT (maksaensüümide indutseerimise tõttu), mis enamasti pole kliiniliselt oluline.
<i>Sage</i>	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres.
<i>Aeg-ajalt</i>	Transaminaaside aktiivsuse tõus.
<i>Harv</i>	Kolangiit, parenhümaalne (hepatotsellulaarne) või segatüüpi, kadunud sapijuha sündroom, ikterus.
<i>Väga harv</i>	Granulomatoosne hepatiit, maksapuudulikkus.

#### Endokriinsüsteemi häired

<i>Sage</i>	Ödeem, vedelikupeetus, kehakaalu tõus, antidiureetilise toime tõttu võib tekkida hüponatreemia ja vere osmolaarsuse vähenemine, põhjustades harva veeintoksikatsiooni, millega võivad kaasneda oksendamine, peavalu, segasus, letargia ja neuroloogilised häired.
<i>Väga harv</i>	Prolaktiini taseme tõus veres koos või ilma kliiniliste ilminguteta nagu näiteks ginekomastia ja galaktorröa, kõrvalekalded kilpnäärme funktsiooni testides: L-türoksiini (vaba türoksiin, türoksiin, triiodtüroksiin) taseme vähenemine ja türeotropiini taseme suurenemine tavaliselt ilma kliiniliste ilminguteta. Luu ainevahetuse häired (plasma kaltsiumi sisalduse ja veres 25-hüdroksü-kolekaltsiferooli sisalduse langus), mis viivad osteomalaatsia/osteoporoosi tekkele.

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

*Väga harv* Vere kolesteroolisisalduse tõus, kaasa arvatud HDL-kolesterool ja triglütseriidid. Kahel juhul on tekkinud äge intermiteeruv porfüüria.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Väga harv* Kopsude ülitundlikkusreaktsioonide tulemusena kehatemperatuuri tõus, düspnoe, pneumoonia, pneumoniit ja kopsufibroos.

#### Neerude ja kuseteede häired

*Väga harv* Interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus, neerukahjustus (nt proteiinuuria, hematuuria, oliguuria, albuminuuria ja vere uurea sisalduse tõus/asoteemia), samuti ilmselt preparaadi antidiureetilisel toimel baseeruvad düsuuria, urineerimissageduse tõus ja uriinipeetus.

#### Südame häired

*Harv* Südame erutusjuhte häired, arteriaalse vererõhu tõus või langus.

*Väga harv* Bradükardia, rütmihäired, südame koronaartõve süvenemine, AV-blokaad ja minestus, tsirkulatoorne kollaps, südame paispuudulikkus.

#### Immuunsüsteemi häired

*Harv* Aeglast tüüpi multiorganülitundlikkusreaktsioon võib ilmned erinevates kombinatsioonides koos kehatemperatuuri tõusuga, löövetega, vaskuliidi, lümfisõlmede suurenemise, pseudolümfoomi, artralgiaga, leukopeenia, eosinofiilia, maksa ja põrna suurenemise, maksafunktsiooninäitajate muutustega ja kadunud sapijuha sündroomiga (maksasiseste sapijuhade kahjustus ja hävimine). Haaratud võivad olla ka teised organid (nt kopsud, neerud, pankreas, müokard, koolon). Süsteemne erütematoosne luupus.

*Väga harv* Anafülaktiline reaktsioon, aseptiline meningiit koos müokloonuse ja perifeerse eosinofiiliaga, angioneurootiline ödeem.

#### Kõrva ja labürindi kahjustused

*Väga harv* Kuulmishäired nt tinnitus, hüperakuusia, hüpoakuusia, helikõrguse tajumise häired.

#### Vaskulaarsed häired

*Väga harv* Tromboflebiit ja trombemboolia (nt kopsu emboolia).

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

*Väga sage* Menstruaaltsükli häired, anovulatoorsed tsüklid, mis on seotud suguhormoone siduva globuliini hulga tõusu ja östradioli hulga vähenemisega.

*Väga harv* Seksuaalfunktsiooni häired/ impotentsus, spermatogeneesi häired (vähenenud sperma hulk ja/või liikuvus) ja libiido vähenemine.

#### Uuringud

*Väga harv* Hüpogammaglobulineemia

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise nähud ja sümptomid on tavaliselt seotud kesknärvi-, kardiovaskulaar- ja hingamissüsteemiga.

*Kesknärvisüsteem:* kesknärvi depressioon, desorientatsioon, pearinglus, ataksia, uimasus, stuupor, iiveldus, oksendamine, rahutus, meeltesegadus, hallutsinatsioonid, kooma, nägemishäired, ebaselge kõne, düsartria, nüstagmid, düskineesia, treemor, erutus, algul hüperrefleksia ja hiljem hüporefleksia, toonilis-kloonilised krampid, opistotoonus, müdriaas, psühhomotoorsed häired, müokloonused, hüpotermia.

*Hingamissüsteem:* hingamisdepressioon, kopsuturse.

*Kardiovaskulaarsüsteem:* tahhükardia, arteriaalse vererõhu langus (võimalik on ka hüpertensioon), õhetus, tsüanoos, rütmihäired, ülejuhtehäired, EKGs QRS-kompleksi laienemine, AV- blokaad, minestus seoses südame seiskusega.

*Seedetrakt:* oksendamine, mao tühjenemise hilinemine, peristaltika aeglustumine.

*Neeru funktsioon:* uriinipeetus, oliguuria või anuuria, vedeliku retentsioon, veeintoksikatsioon karbamasepiini ADH-sarnase toime tõttu.

*Laboratoorne leid:* hüponatreemia, võimalik metaboolne atsidoos, hüperglükeemia, kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, leukotsütoos, leukopeenia, neutropeenia, glükosuuria, atsetonuuria.

*Ravi.* Spetsiifilist antidooti karbamasepiinimürgistuse raviks ei ole. Ravi peaks sõltuma patsiendi kliinilisest seisundist; võimalik on haiglaravi. Ravi on sümptomaatiline, võimalikult kiiresti kutsuda esile oksendamine või teha maoloputus, samuti vähendada imendumist aktiivsõe või lahtistite manustamise teel. Mao hilinenud tühjenemine võib viia imendumise edasilükkumiseni. Seetõttu võib patsiendi seisund mürgistusest taastumisel uuesti halveneda. Eluliselt tähtsaid funktsioone jälgida statsionaarsetes tingimustes koos südametöö monitooringuga, vajadusel korrigeerida elektrolüütide tasakaal (hüponatreemia oht!). Vajalik on plasmakontsentratsiooni määramine, et kinnitada karbamasepiini mürgistust ja määrata üleannustuse hulk. ja

*Erisoovitused*

Krampide tekkimisel manustada bensodiasepiini (nt diasepaam) või mõnda teist antiepileptikumi, nt fenobarbitaal (ettevaatus hingamise pärssumise suhtes) või paraldehüüdi. Kirjanduse andmetel ei soovitata kasutada barbituraate, eriti lastel, kuna võib tekkida hingamise depressioon.

Südamerütmihäireid tuleb ravida individuaalselt.

Hüpotensiooni tekkimisel manustada veenisiseselt dopamiini või dobutamiini.

Hüponatreemia (vee intoksikatsioon) korral tuleb piirata vedeliku tarbimist ning aeglaselt ja ettevaatlikult manustada veenisiseselt NaCl 0,9% lahust.

Need meetmed aitavad vältida aju kahjustust.

Kuna karbamasepiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole forsseeritud diurees, samuti hemo- ja peritoneaaldialüüs efektiivsed.

Soovitatakse hemoperfusiooni aktiveeritud sõega. Hilinenud ravimi imendumise tõttu võivad sümptomid korduda ja raskeneda 2. ja 3. päeval pärast üleannustamist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastane ravim, ATC-kood: N03AF01

Dibensasepiini derivaat.

Karbamasepiin on iminostilbeeni derivaat, mis keemilistelt omadustelt on sarnane tritsükliiliste antidepressantidega. Epilepsia ravis kasutatakse karbamasepiini järgmistel juhtudel: partsiaalsed krambid (lihtsad või kompleksed) sekundaarse generalisatsiooniga või ilma, generaliseerunud tooniliskloonilised krambid (*grand mal*) ja ka nende krambitüüpide kombinatsioonis.

Karbamasepiin toimib idiopaatilise kolmiknärv neuralgia korral valuvastasel, vähendab suurenenud krambivalmidust ja leevendab alkoholiabstinentsündroomi (ülierutuvus, treemor, kõnnakuhäired jm), samuti on leitud mõningast toimet uriinihulga ja janutunde vähendamisel magediabeedi korral, maania ravis ja maniakaal-depressiivsete häirete profülaktikas monoterapiiana või kombinatsioonis teiste ravimitega.

Karbamasepiini toimemehhanism ei ole täielikult selge. Ta stabiliseerib ülestimuleeritud närvimembraane, inhibeerib korduvaid neuronaaalseid laenguid ja vähendab sünaptsides ärritusimpulsside levimist. Võimalik, et üheks peamiseks toimemehhanismiks on korduvate naatrium-sõltuvate aktsioonipotentsiaalide pärssimine depolariseeritud neuronites kasutamisest ja voltaazhist sõltuvate naatriumkanalite blokaadi kaudu. Karbamasepiini antiepileptilise toime aluseks on tõenäoliselt

glutamaadi vabanemise vähenemine ja närvimembraanide stabiliseerimine, maaniavastase toime aluseks dopamiini ja noradrenaliini vabanemise inhibeerimine.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Karbamasepiin imendub tablettist suhteliselt aeglaselt ja peaaegu täielikult, toit imendumist ei mõjuta (sõltumata ravimvormist). Biosaadavus karbamasepiini erinevate suukaudsete ravimvormide puhul on 85...100%. Suukaudse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 12 tunni jooksul. Kui hinnata imendunud toimeaine kogust, siis ei ole kliinilist erinevust suukaudsete ravimvormide vahel. Pärast ühekordset 400 mg karbamasepiini manustamist (tablett) oli muutumata karbamasepiini maksimaalne plasmakontsentratsioon umbes 4,5 µg/ml.

Karbamasepiini püsikontsentratsioon saabub 1...2 nädala jooksul, sõltudes individuaalselt karbamasepiini ise-induktsioonist ja teiste ensüümide põhjustatud induktsioonist ja samuti ka ravi-eelsest seisundist, annusest ja ravi kestusest.

Karbamasepiini erinevate preparaatide biosaadavus võib olla erinev; vältimaks toime vähenemist ja krampide/kõrvaltoimete tekkeriski on soovitatav ravimvorme mitte muuta.

### Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ravim 76% . Seondumata ravimi hulk väheneb kogu kontsentratsiooni tõusuga. Tserebrospinaalvedelikus ja süljes esineb 20...30% ning rinnapiimas 25...60% karbamasepiini plasmakontsentratsiooniga võrreldes. Karbamasepiin läbib ka platsentaarbarjääri. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ühekordset manustamist on 36 tundi; korduval manustamisel on poolväärtusaeg maksaensüümide autoinduktsiooni tõttu 16...24 tundi. Manustamisel koos maksaensüüme indutseerivate ravimitega (fenütoiin, fenobarbitaal) on poolväärtusaeg 9...10 tundi.

### Biotransformatsioon

Karbamasepiin metaboliseerub 98% ulatuses maksas tsütokroom P450 3A4 kaudu aktiivseks karbamasepiin-10,11-epoksiidiks ja väiksem hulk metaboliseerub aktiivseks 9 hüdroksümetüül-10karbamüül akridaaniks. Pika-ajalise ravi puhul stimuleerib karbamasepiin iseenda metabolismi. Peale selle indutseerivad või inhibeerivad karbamasepiini metabolismi ravimid, mis mõjutavad maksa mikrosomaalseid ensüüme (vt lõik 4.5). 40% eritub glükuroniididena, millest on farmakoloogiliselt aktiivne ainult karbamasepiinepoksiid (võib moodustada 30% veres tsirkuleerivast toimivast karbamasepiinist). Ainult 3% ravimist eritub aktiivse vormina (muutumatu ja epoksiidina).

### Eritumine

Pärast ühekordset 400 mg annust leiti 72% eritunud ravimist uriinis ja 28% väljaheites. Karbamasepiini eritumine on peaaegu täielikult metaboliitide vormis. Metaboliitide poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) üksikannuse korral on 25...65 tundi. Ravimi kestval kasutamisel on poolväärtusaeg 12...17 tundi tõusnud ainevahetuse tõttu .

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kesknärvisüsteemi ja teisi anomaaliaid on täheldatud hiirte ja rottide järglastel, keda raviti kliiniliselt kasutatavatest suuremate karbamasepiini annustega. Loomadel (hiired, rotid ja küülikud) organogeneesi ajal suukaudse karbamasepiini kasutamine ööpäevases annuses, mis põhjustas emasloomade toksilisust (> 200 mg/kg ööpäevas , s.o. 20 korda inimese tava annus) viis embrüo suremuse kasvule. Oli ka andmeid, et 300 mg/kg ööpäevas põhjustas rottidel aborti. Emasloomade toksilises annuses manustatud rottide järglastel esines kasvu pidurdumist.

Kolmel testitud loomaliigil ei esinenud tõendeid teratogeensele toimele, kuid ühes uuringus, kus manustati hiirtele 40...240 mg/kg ööpäevas suukaudselt karbamasepiini, põhjustas häireid (peamiselt aju vatsakeste laienemine 4,7%-l kokkupuutunud embrüotest võrreldes 1,3 %-ga kontrollgrupis). Ei ole teada tulemuste tähtsus ohtude kohta, mis on seotud karbamasepiini terapeutilises annuses kasutamisel inimesel raseduse puhul.

Isasrottidel, kellele manustati karbamasepiini 30...60 päeva langes munandite kaal, sperma raku kontsentratsioon ja liikuvate spermatoosoidide osakaal. Need muutused olid pöörduvad ravimi manustamise lõpetamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Magneesiumstearaat (E470b), želatiin, talk (E553b), kartulitärklis, laktoosmonohüdraat.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

200 mg tabletid, 50 tabletti pruunis klaaspurgis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Takeda Pharma AS  
Jaama 55B, 63308 Põlva  
Eesti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

233498

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8.12.1992/  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 1.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014

