

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TIMONIL 150 RETARD, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

TIMONIL 300 RETARD, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

TIMONIL 600 RETARD, 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TIMONIL 150 RETARD: 1 toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 150 mg karbamasepiini.

TIMONIL 300 RETARD: 1 toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 300 mg karbamasepiini.

TIMONIL 600 RETARD: 1 toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 600 mg karbamasepiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

TIMONIL 150 RETARD: valged ümarad lamedad tabletid, mille ühel poolel on tableti neljaks veerandiks jagavad poolitusjooned ja teisel poolel sissetrükk „T 150“.

TIMONIL 300 RETARD: valged ümarad lamedad tabletid, mille ühel poolel on tableti neljaks veerandiks jagavad poolitusjooned ja teisel poolel sissetrükk „T“.

TIMONIL 600 RETARD: valged piklikud tabletid, mille ühel poolel on poolitusjoon ja teisel poolel sissetrükk „T“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

*Hoiatus.* TIMONIL RETARD'i võib alkoholi võõrutussündroomiga seotud krampide vältimiseks kasutada ainult haiglattingimustes.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Ravi TIMONIL RETARD'i toimeainet aeglaselt vabastavate tablettidega tuleb alustada annust järkjärgult suurendades. Algannus tuleb valida sõltuvalt haiguse kliinilisest pildist võimalikult väike. Annust suurendatakse järkjärgult kuni efektiivseima säilitusannuseni.

Üldjuhul on ööpäevane karbamasepiini annuste vahemik 300...1200 mg. Reeglina ei tohi ületada

ööpäevast koguannust 1600 mg, sest suuremate annuste kasutamisel tekib rohkem kõrvaltoimeid. Raviannus, eriti kombineeritud ravi korral, tuleb määrata vastavalt ravimi plasmakontsentratsioonile. Kogemuste põhjal on karbamasepiini terapeutiline tase 4...12 µg/ml. Vajalik annus võib teatud juhtudel erineda soovitatavatest alg- ja säilitusannustest (nt ensüümi induktsioonist metabolismi kiirenemise tõttu või koostoimete tõttu kombineeritud ravi korral).

TIMONIL RETARD'i toimeainet aeglaselt vabastavaid tablette tuleks eelistatult kasutada monoterapiana. Ravikulgu peab jälgima vastava eriala spetsialist (neuroloog, neuropediaater). Kui patsient viiakse TIMONIL RETARD'iga ravile üle teistelt antiepileptikumidelt, peab eelmise antiepileptikumi annust vähendama astmeliselt.

#### *Epilepsia.*

Üldjuhul on algannus täiskasvanul 150...300 mg ööpäevas, mida tuleb suurendada järk-järgult kuni säilitusannuseni 600...1200 mg ööpäevas. Tavaline säilitusannus lapsele on 10...20 mg/kg ööpäevas. Soovitatav on järgmine annustamisskeem:

	<b>TIMONIL RETARD'i algannus ööpäevas ühe annusena</b>	<b>TIMONIL RETARD'i säilitusannus ööpäevas (1...2 annuseks jagatuna)</b>
<b>Täiskasvanud</b>	150...300 mg	600...1200 mg
<b>Lapsed*</b>		
1...6 aastat*	150 mg	150...400 mg
6...10 aastat	150 mg	300...600 mg
10...15 aastat	150 mg	600...1000 mg

\* **Märkus:** Alla 6-aastastele lastele on ravi alustamiseks ja säilitusraviks saadaval toimeainet konventsionaalselt vabastavad ravimvormid. Toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide kasutamist lastel ei saa soovitada teaduslike andmete puudumise tõttu.

#### *Kolmiknärvi neuralgia, glossofarüngeaalneuralgia.*

Algannust 150...450 mg ööpäevas suurendatakse keskmiselt 300...900 mg-ni kuni valu kadumiseni. Mõnedel juhtudel on võimalik seejärel jätkata ravi väiksemate säilitusannustega 300...450 mg ööpäevas (jagatuna 2 üksikannuseks). Eakatel ja tundlikel patsientidel on adekvaatseks algannuseks 150 mg ööpäevas.

#### *Diabeetiline neuropaatia.*

Keskmine annus on 600 mg ööpäevas, jagatuna 2 üksikannuseks. Erandjuhtudel vajatakse annuseid kuni 1200 mg ööpäevas.

#### *Krampide vältimiseks alkoholi võõrutusnähtudega hospitaliseeritud patsiendil.*

Keskmine annus on 600 mg karbamasepiini ööpäevas, jagatuna 2 üksikannuseks. Rasketel juhtudel võib ravi esimestel päevadel algannust suurendada, maksimaalselt kuni 1200 mg ööpäevas. Karbamasepiini tablette ei ole soovitatav kombineerida sedatiivse-hüpnootilise ravimiga. Olenevalt kliinilisest seisundist võib vajadusel karbamasepiini tablette siiski kombineerida alkoholi abstinentsisündroomi raviks kasutatavate teiste ravimitega. Regulaarselt tuleb kontrollida karbamasepiini plasmakontsentratsiooni. Kesknärvisüsteemi ja vegetatiivse süsteemi võimalike kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4.8) on vajalik haige pidev jälgimine.

#### **Patsientide erirühmad**

##### *Maksakahjustus/Neerukahjustus*

Andmed puuduvad karbamasepiini farmakokineetika kohta neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel tuleb ravi alustada ettevaatlikult; algannus peab olema väike (vt lõik 4.4).

### MÄRKUS:

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

### Manustamisviis

TIMONIL RETARD'i toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võib poolitada ning neelata tervelt söögi ajal või pärast sööki koos vähese vedelikuga. Tablette võib ka vajadusel lahustada (suspendeerida) väheses koguses vees, ilma et prolongeerivalt toimeainet vabastavad omadused kaoksid.

Toimeainet prolongeerivalt vabastavate tablettide ööpäevane annus manustatakse tavaliselt 1...2 üksikannusena.

Mõnel juhul on osutunud eriti efektiivseks ööpäevase koguannuse jagamine 4...5 üksikannuseks (selleks sobivad toimeainet konventsionaalselt vabastavad ravimvormid).

### Ravi kestus

Ravi kestus sõltub näidustusest ja patsiendi individuaalsest reaktsioonist ravile. Patsient ei tohi kunagi ravi iseseisvalt katkestada. Krambivastane ravi on põhiolemuselt pika-ajaline. Karbamasepiiniga ravi alustamise, jätkamise ja lõpetamise üle otsustab spetsialist (neuroloog või neuropediaater). Üldjuhul ei tohi alustada ravimi annuse vähendamist enne ravi lõpetamist juhul, kui patsiendil ei ole krampe esinenud üle 2 aasta. Ravi tuleb lõpetada järk-järgult, vähendades annust 1 või 2 aasta jooksul. Laste puhul võib annuse vähendamise asemel lasta neil nõ "annusest välja kasvada", kuid seejuures ei tohi EEG näitajad halveneda.

Sama kehtib ravi kestuse kohta diabeetilise neuropaatia puhul esineva valu korral.

Alkoholi võõrutussündroomi ravi korral võib TIMONIL RETARD'iga ravi lõpetada astmeliselt annust vähendades pärast 7...10 päeva.

Neuralgia ravi korral on valu vaigistamiseks osutunud efektiivseks säilitusannuse manustamine ainult mõne nädala jooksul. Seejärel tuleb annust ettevaatlikult vähendada, et teha kindlaks, kas vahepeal on tekkinud spontaanne remissioon. Kui valu ilmneb uuesti, tuleb ravi jätkata algse säilitusannusega.

## **4.3 Vastunäidustused**

Karbamasepiini ei tohi manustada järgmiste seisunditega patsientidele:

- ülitundlikkus toimeaine või tritsükliliste antidepressantide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- luuüdi kahjustus (sh anamneesis);
- AV blokaad jt ülejuhtehäireid;
- maksaporfüüria, ka anamneesis (nt äge intermiteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, nahahilisporfüüria).

Karbamasepiini ei tohi manustada samaaegselt MAO-inhibiitoritega või 14 ööpäeva pärast viimastega ravi lõpetamist.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

Müokloonuse korral ei ole karbamasepiin valikravimiks.

Segatüüpi krambihoogude korral tuleb karbamasepiini kasutada ettevaatusega, sest võib suurened generaliseerunud krampide tekkeoht. Seisundi halvenemisel tuleb ravi TIMONIL RETARD'iga katkestada.

Karbamasepiini võib alles pärast hoolikat kasu/ohu suhte kaalumist manustada ettevaatusega patsientidele kellel on vereloomehäired, naatriumi ainevahetuse häired, raske südamehaigus, maksa- või neerutalitluse häire (vt lõigud 4.8 ja 4.2).

Alla 6-aastastele lastele võib TIMONIL RETARD'i kasutada ainult äärmisel vajadusel, pärast kasu/riski suhte kaalumist.

Kui karbamasepiinravi ajal tekivad palavik, kurguvalu, allergilised nahareaktsioonid, nt lööve koos lümfisõlmede suurenemisega ja/või gripisarnased nähud, peab patsient koheselt konsulteerima arstiga ja kontrollima verepilti.

Karbamasepiinravi tuleb kohe katkestada järgmistel juhtudel: raske allergilise reaktsiooni, petehhiate või purpuri tekkimine, erütrotsüütide vähenemine alla 3,5 milj./mm<sup>3</sup>, hematokriti langemine alla 32%, hemoglobiini sisalduse vähenemine alla 11 g%, leukotsüütide arvu vähenemine alla 2000/mm<sup>3</sup> või granulotsüütide arvu vähenemine alla 1000/mm<sup>3</sup> või trombotsüütide arvu vähenemine alla 80000/mm<sup>3</sup>.

Patsiendile peab selgitama, et hepatiidi sümptomite tekkimisel, nagu roidumus, isutus, iiveldus, naha kollasus või maksa suurenemine, peab koheselt võtma ühendust arstiga.

Arvestades eelnimetatud kõrvaltoimete ja ülitundlikkusreaktsioonide võimalust on eriti pika-ajalise ravi korral oluline kontrollida regulaarselt verepilti ja maksa- ning neerufunktsiooni näitajaid.

### ***Nahareaktsioonid***

Karbamasepiini kasutamisel on täheldatud eluohtlikke nahareaktsioone, Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja epidermise toksilist nekrolüüsi (TEN).

Patsiente tuleb nähtude ja sümptomite osas nõustada ja nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida.

Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi tekkeoht on kõige suurem esimestel ravinädalatel.

Kui ilmnevad Stevensi-Johnsoni sündroomi või epidermise toksilise nekrolüüsi nähud või sümptomid (nt progressiivne nahalööve, mis esineb tihti koos villidega või kolletega limaskestas), tuleb karbamasepiini kasutamine lõpetada.

Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi ravi on kõige tulemuslikum varajase diagnoosimise ning kahtlustatavate ravimite kasutamise kohesel lõpetamisel. Kasutamise varajast lõpetamist seostatakse parema prognoosiga.

Kui patsiendil on karbamasepiini kasutamise ajal tekkinud Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs, ei tohi see patsient hakata karbamasepiini mingil juhul uuesti kasutama.

Valdavalt Kaukaasia rassi kuuluva elanikkonnaga riikides on tõsiste ja mõnikord surmaga lõppeda võivate nahareaktsioonide, näiteks toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) esinemissagedus hinnanguliselt 1...6 juhtu 10 000 uue karbamasepiini kasutaja kohta, samas on see risk mõnedes Aasia riikides hinnanguliselt umbes kümme korda suurem.

Üha rohkem andmeid näitab, et patsientide eelsoodumuses immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks etendavad oma osa erinevad HLA alleelid (vt lõik 4.2).

### ***HLA-B\*1502 alleel – Hiina hanidel, Tai päritolu patsientidel ja teistes Aasia populatsioonides***

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 Stevens-Johnsoni sündroom (SJS). HLA-B\*1502 alleeli kandluse levimus Hiina hanidel ja Tai päritolu patsientidel on umbes 10%. Enne karbamasepiinravi alustamist peavad alleeli esinemise riskigrupi kuuluvad patsientidel olema skriinitud (vt lõik 4.2). Karbamasepiinravi ei tohi alustada patsientidel, kellel esineb alleel, va 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%).

#### *HLA-A\*3101 alleel – Euroopa päritolu ja Jaapani populatsioonid*

On mõningaid andmeid, mis seostavad HLA-A\*3101 alleeli karbamasepiinist põhjustatud tõsiste 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 jooskul 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.

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

#### Ristuv allergia

Patsientidele, kelle anamneesis esineb ülitundlikkust okskarbasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali või lamotrigiini suhtes, tohib TIMONIL RETARD'i manustada ainult pärast võimalike riskide ja eeldatavate kasulike toimete hoolikat hindamist, sest neil on suurenenud risk ülitundlikkuse tekkeks ka karbamasepiini suhtes.

Karbamasepiini ja okskarbasepiini puhul võib esineda ristuvat allergiat keskmiselt 25...30% patsientidest.

Ristuva allergia risk karbamasepiini ja fenobarbitaali või fenütoiini vahel on umbes 75%.

Ravi tuleb otsekohe lõpetada, kui ilmnevad ülitundlikkuse sümptomid.

#### Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikumide saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikumide kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism karbamasepiini saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

#### Muud hoiatused

Regulaarselt tuleb määrata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni ja kombineeritud ravi korral ka teiste krambivastaste ravimite plasmakontsentratsiooni ning vajadusel vähendada annuseid.

Enne karbamasepiinravi alustamist ja seejärel ravi esimesel kuul 1-nädalaste intervallidega ning seejärel kord kuus on soovitatav kontrollida verepilti ning maksafunktsiooni näitajaid. Pärast 6-kuulist ravi on adekvaatne teha 2...4 kontrolli aastas.

Glaukoomiga haigetel tuleb regulaarselt kontrollida silmasisest rõhku.

Kui vajalikuks osutub karbamasepiinravi asendamine teise krambivastase raviga, ei tohi üleminek olla järsk vaid astmeline. Karbamasepiin tuleb ära jätta astmeliselt ning teise ravimi manustamist alustada aeglaselt.

Alkoholi abstinentsisündroomi korral võivad karbamasepiini kõrvaltoimed olla sarnased ning neid võib segamini ajada ärajätunähtudega. Regulaarselt tuleb kontrollida karbamasepiini plasmakontsentratsiooni.

Kui karbamasepiini kasutatakse erandjuhul koos liitiumiga maniakaal-depressiivsete perioodide raviks juhul kui liitiumi monoterapia ei ole andnud tulemusi, tuleb silmas pidada koostoimete vältimiseks (vt lõik 4.5), et ei ületataks karbamasepiini teatud plasmakontsentratsiooni (8 µg/ml), et liitiumi kontsentratsioon oleks madalaimal terapeutilisel tasemel (0,3...0,8 mval/l) ja et ravi neuroleptikumidega oleks lõpetatud vähemalt 8 nädalat varem ning et seda ei alustataks uuesti.

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

Igasugune ravi MAO-inhibiitoritega tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne karbamasepiini kasutamise alustamist.

##### *Karbamasepiini toime teiste ravimite sisaldusele plasmas.*

Karbamasepiin võib suurendada teatud maksaensüümide aktiivsust ning sellega vähendada teiste ravimite sisaldust plasmas. Karbamasepiiniga sarnaselt metaboliseeruvate ravimite samaaegsel manustamisel võib nende toime väheneda või kaduda. Järgmiste ravimite annuseid tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele kohandada samaaegse ravi korral karbamasepiiniga:

- muud antiepileptikumid (klonasepaam, etosüksimiid, primidoon, valproehape, lamotrigiin, okskarbasepiin, zonisamiid);
- bensodiasepiinid: alprasolaam, klobasaam;
- kortikosteroidid (nt prednisoloon, deksametasoon);
- tsüklosporiin;
- takroliimus;
- digoksiin;
- tetratsükliinid (nt doksütsükliin);
- sakvinaaviir;
- felodipiin;
- tüüpilised antipsühhootikumid (nt haloperidool);
- atüüpilised antipsühhootikumid (nt klosapiin, olansapiin, risperidoon, kvetiapiin, aripiprasool);
- imipramiin;
- fentanüül;
- tramadool;
- metadoon;
- teofülliin;
- antikoagulandid (nt varfariin, nikoumaloon, fenindioon);
- antineoplastilised ained: imatiniib, lapatiniib;

- östrogeenid, progesterooni derivaadid, hormonaalsed kontratseptiivid.

Hormonaalseid kontratseptiive võtvatel naistel võib tekkida tsükliväline veritsus, sest karbamasepiin vähendab hormonaalse kontratseptiivi toimet. Seetõttu tuleks kaaluda teiste mitte-hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Fenütoiini sisaldus võib karbamasepiini toimel väheneda või suurened, mis võib harvadel juhtudel viia segasusseisundi või isegi koomani.

#### *Karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemine plasmas.*

Karbamasepiini taseme langust plasmas võivad põhjustada fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, valproehape ja teofülliin. Samas võivad valproaat ja primidoon suurendada karbamasepiini farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi karbamasepiin-10,11-epoksiidi kontsentratsiooni plasmas.

Mainitud vastastikuste koostoimete tõttu, eriti juhtudel, kui samaaegselt manustatakse erinevaid krambivastaseid aineid, soovitatakse jälgida karbamasepiini taset plasmas ning vajadusel korrigeerida annust. Karbamasepiini plasmataseme langus võib põhjustada haiguse süvenemist, nt epileptiliste krampide taastekkimist, krampe hulgiskleroosi korral või valutunnet näo, suu või kõri piirkonnas.

Karbamasepiini kontsentratsiooni seerumis võib vähendada, kui kasutada samaaegselt naistepuna (*Hypericum perforatum*).

#### *Karbamasepiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas.*

Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni võivad suurendada

- makroliid-antibiootikumid (nt erütromütsiin, josamütsiin);
- isoniasiid;
- kaltsiumi antagonistid (nt verapamiil, diltiaseem);
- atsetasoolamiid;
- dekstropropoksüfeen/propoksüfeen;
- viloksasiin;
- paroksetiin;
- trasodoon;
- danasool;
- asooli tüüpi antimükootikumid (nt itrakonasool, ketokonasool või flukonasool);
- nikotiinamiid (täiskasvanutel suurtes annustes);
- võimalik, et ka tsimetidiin ja desipramiin.

Karbamasepiini taseme tõus plasmas võib põhjustada lõigus 4.8 mainitud sümptomeid (pearinglus, väsimus, ebakindel kõnnak, kahekordne nägemine). Kui taolised sümptomid tekivad, tuleb kontrollida karbamasepiini taset plasmas ning vajadusel annust vähendada.

#### *Teised koostoimed.*

Karbamasepiini ja neuroleptikumide või metoklopramiidi samaaegne kasutamine võib põhjustada neuroloogilisi kõrvaltoimeid. Neuroleptikumidega ravitavate patsientide puhul tuleb meeles pidada, et karbamasepiin võib vähendada neuroleptikumi sisaldust plasmas ja sellega halvendada kliinilist seisundit. Vajalikuks võib osutada neuroleptikumi annuse kohandamine.

Peab märkima, et liitiumi ja karbamasepiini samaaegne kasutamine võib potentseerida mõlema ravimi neurotoksilisust. Seetõttu on vajalik hoolikalt määrata mõlema ravimi sisaldust plasmas. Patsienti tuleb jälgida järgmiste neurotoksilisuse sümptomite suhtes: ebakindel kõnnak, ataksia, horisontaalne nüstagm, hüperrefleksia, lihastreemor (fastsikulatsioonid).

Isoniasiidid hepatotoksilisus võib karbamasepiini toimel tugevneda.

Karbamasepiini ja mõnede diureetikumide (hüdroklorotiasiid, furosemiid) kooskasutamine võib vähendada naatriumi sisaldust plasmas (hüponatreemia).

Lihaskõõlastite (nt pankuroonium) toime võib karbamasepiini toimel väheneda ning neuromuskulaarse blokaadi aeg lüheneda. Lihaskõõlastite saavaid patsiente tuleb jälgida ning vajadusel nende ravimite annuseid suurendada.

Samaaegse isotretinoiini (akne ravim) kasutamise korral tuleb määrata karbamasepiini sisaldust plasmas.

Karbamasepiin kiirendab kilpnäärme hormoonide eliminatsiooni, mistõttu kilpnäärme funktsiooni

häiretega patsientidel võib nende hormoonide vajadus suureneda. Kilpnäärme hormoonidega asendusravi saavatel patsientidel tuleb kilpnäärme funktsiooni kontrollida karbamasepiiniga ravi alustamisel ja lõpetamisel. Vajalikuks võib osutuda kilpnäärme hormooni annuse kohandamine.

Serotoniini tagasihaaret pärssivate antidepressantide (nt fluoksetiin) samaaegsel manustamisel võib tekkida toksiline serotoniini sündroom.

Karbamasepiini ja okskarbasepiini samaaegne manustamine vähendas karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 0...22% võrra, samas kui karbamasepiinepoksiidi plasmakontsentratsioon suurenes 30% võrra.

Levetiratsetaami samaaegne manustamine võib suurendada karbamasepiini toksilisust.

Karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadi samaaegsel manustamisel on täheldatud diploopiat, koordinatsioonihäireid ja pearinglust sagedamini kui eslikarbasepiinatsetaadi kombineerimisel teiste krambivastaste ravimitega. Karbamasepiini samaaegne manustamine võib suurendada eslikarbasepiinatsetaadi toksilisust.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ajal võib karbamasepiini manustada ainult pärast hoolikalt kasu/ohu suhte kaalumist. Fertiilses eas naistele tuleks selgitada raseduse planeerimise ja juhusliku rasestumise vältimise vajadust.

##### Rasedus

Kui karbamasepiini võttev naine rasestub või kui karbamasepiinravi alustamise vajadus tekib raseduse ajal, tuleb hoolikalt kaaluda ravi võimalikku kasulikkust ja riske, eriti raseduse esimesel trimestril.

Raseduse ajal või rasestumise korral tuleb karbamasepiini annus hoida võimalikult madalal tasemel, seda eriti raseduse 20nda ja 40nda päeva vahel.

Väärarengud tekivad kõige tõenäolisemalt kõrgete plasmakontsentratsioonide tõttu. Toimeainet aeglaselt vabastavate tablettide kasutamisel tuleb ööpäevane annus manustada mitme väikse annusena jaotatult üle kogu päeva. Soovitav on eriti kriitilistel perioodidel määrata plasmasisaldust. Karbamasepiinisaldus plasmas peab jääma väikseimasse terapeutilisse vahemikku (4...12 µg/ml).

Võimalusel tuleb hoiduda teiste krambivastaste ainete ja ravimite samaaegsest kasutamisest koos karbamasepiiniga, kuna väärarengute risk suureneb koos teiste krambivastaste ravimite kasutamisega. Raseduse ajal ei tohi efektiivset epilepsiaavastast ravi katkestada, sest haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui ka lootele.

Karbamasepiini kasutamise kogemused esimese kolme raseduskuu jooksul on saadud rohkem kui 500 rasedusest. On teada, et epileptikust ema järglastel on suurem soodumus arenguhäirete tekkeks, sealhulgas väärarenguteks. On teatatud võimalusest, et karbamasepiin nagu kõik teised peamised antiepileptilised ravimid suurendab riski, kuigi veenvad tõendid karbamasepiini monoterapia kontrollitud uuringutest puuduvad. Kuid on teateid, et karbamasepiiniga seoses on teatatud arenguhäiretest ja väärarengutest, sealhulgas *spina bifida*'st ja teistest kaasasündinud kõrvalekalletest, nagu näokolju defektid, kardiovaskulaarne väärareng, sõrmeküünte hüpoplaasia ja erinevaid kehasüsteeme hõlmavad anomaaliad (teatud ka kui fetaalne antikonvulsandi sündroom). Epidemioloogilised uuringud viitavad, et *spina bifida* risk on suurenenud 1% võrra, s.t umbes kümme korda suurem kui normaalne esinemismäär.

Ei ole veel kindlaks tehtud, mil määral vastutab väärarengute eest ravi karbamasepiiniga, sest ei saa välistada seost kaasnevate haiguste või pärilike teguritega. Patsiente tuleb teavitada suurenenud väärarengute riski väljavaatest ja anda neile võimalus sünnieelseks sõeluuringuks.

Kuna karbamasepiin põhjustab ensüümide induktsiooni, võib olla põhjendatud foolhappe kasutamine enne rasestumist ja raseduse ajal. Samuti on soovitatav K-vitamiini manustamine raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule, et ennetada järglasel veritsushäireid.

On olnud mõned vastsündinu krambi- ja/või respiratoorse depressiooni juhud, mida on seostatud ema karbamasepiini või teiste epilepsiaavastaste ravimite kasutamisega. Ema karbamasepiini kasutamisega



seoses on teatatud ka mõnest vastsündinu oksendamise, kõhulahtisuse ja/või vähenenud söömise juhust. Need reaktsioonid võivad vastsündinul tähendada ärajäämanähte.

### Imetamine

Karbamasepiin imendub rinnapiima (umbes 25...60% plasmakontsentratsioonist). Imetamise kasulikkust tuleb kaaluda imikul tekkida võivate kõrvaltoimete suhtes. Karbamasepiini võtvad emad võivad imikuid rinnaga toita tingimusel, et last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete (nt väike kaaluivõime, suurenenud unisus, allergilised nahareaktsioonid) tekkimise suhtes. Kõrvaltoime tekkimisel tuleb imetamine lõpetada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi alustamisel ja annuste suurendamisel või teiste kesknärvisüsteemi mõjustavate ravimite samaaegsel võtmisel võivad tekkida kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed nagu pearinglus, somnolentsus ja väsimus, mistõttu karbamasepiin võib ka nõuetekohasel võtmisel ja sõltumata haigusest mõjustada reaktsioonikiirust nii, et autojuhtimine ja ohtlike mehhanismidega töötamine on häiritud. See kehtib eriti alkoholi samaaegse võtmise kohta.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Karbamasepiini kombineerimisel teiste ravimitega suureneb kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes karbamasepiini monoterapiiaga. Mõned kõrvaltoimed, nagu kesknärvisüsteemi häired (pearinglus, peavalu, ataksia, somnolentsus, sedatsioon, diploopia), seedekulga häired (iiveldus, oksendamine) või allergilised nahareaktsioonid, tekivad annusest sõltuvalt sageli või väga sageli eelkõige ravi alguses, liiga suure algannuse puhul või eakatel. Annusest sõltuvad kõrvaltoimed taanduvad tavaliselt esimeste ravipäevade jooksul või annuse ajutisel vähendamisel. Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad viidata suhtelisele üleannustamisele või märkimisväärsele plasmakontsentratsiooni kõikumisele. Sellisel juhul soovitatakse määrata plasmakontsentratsioon.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Väga sage: leukopeenia. Kirjanduse andmetel on kõige sagedasem kõrvaltoime mittetõsine leukopeenia, mis on mööduv 10%-l juhtudest ja püsiv 2%-l juhtudest.

Sage: trombotsütopeenia, eosinofiilia, leukotsütoos.

Harv: lümfadenopaatia, foolhappe defitsiit.

Väga harv: agranulotsütoos, aneemia (nt aplastiline, hemolüütiline või megaloblastiline aneemia), punaste vererakkude pantsütopeenia või aplaasia (mõnikord eluohtlik), retikulotsütoos, äge intermiteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, nahahilisporfüüria.

Teadmata: splenomegalia.

Karbamasepiini manustamine tuleb lõpetada, kui tekivad leukopeenia (üldjuhul neutropeenia, trombotsütopeenia) ja/või allergiline lööve ja palavik (vt lõik 4.4).

### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: hilinenud multiorganülitundlikkus koos palaviku, nahalöövete, vaskuliidi, lümfadenopaatia, pseudolümfoomi, aralgia, leukopeenia, eosinofiilia ning hepatosplenomegaliaga, häiretega maksafunktsiooni testide tulemustes ja sapijuhased hävitava sündroomiga (progressiivne kolestaatiline

hepatopaatia koos maksasiseste sapijuhade hävimise ja kadumisega). Need toimed võivad ilmned a iga kombinatsiooni korral ja võivad mõjutada teisi organeid, nagu kopsud, neerud, pankreas, südamelih as ja käärsool.

Väga harv: meningiit koos müokloonuse ja perifeerse eosinofiiliaga, anafülaktiline reaktsioon, angioödeem.

Teadmata: allergilised ristreaktsioonid teiste epilepsiaavastaste ravimitega.

#### *Endokriinsüsteemi häired*

Sage: turse, vedelike peetus, kehakaalu suurenemine, hüponatreemia ja vähenenud osmolaalsus karbamasepiini ADH-ga samalaadse toime tõttu, mis võib harva põhjustada veemürgistust koos letargia, oksendamise, peavalu, segasuse ja teiste neuroloogiliste häiretega.

Väga harv: prolaktiinisalduse suurenemine kliiniliste ilmingutega või ilma, nt galaktorröa, günekomastia, häired kilpnäärmetalitluse testide tulemustes (eelkõige kombinatsioonravi korral teiste epilepsiaavastaste ravimitega): vähenenud L-türoksiini sisaldus (vaba türoksiin, türoksiin, trijoodtüroniin) ja suurenenud kilpnääret stimuleeriva hormooni sisaldus, tavaliselt kliiniliste sümptomiteta, luu ainevahetushäired (vähenenud kaltsiumi ja 25-OH-kolekaltsiferooli sisaldus seerumis), mis põhjustavad osteomalaatsiat ja osteoporoosi (vt ka Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused), suurenenud kolesteroolisisaldus, sh HDL-kolesterool ja triglütseriidid.

Teadmata: on viiteid vitamiin B-12 vähenenud tasemest ja homotsüsteiini suurenenud tasemest plasmas.

#### *Psühhiaatrilised häired*

Sage: erutatus ja segasus (eelkõige eakatel patsientidel).

Harv: hallutsinatsioonid (visuaalsed või akustilised), depressioon, isutus, foobiad, agressiivsus.

Väga harv: latentsete psühhooside aktiveerumine.

Teadmata: mõtlemisprotsesside aeglustumine, ükskõiksus.

#### *Närvisüsteemi häired*

Väga sage: pearinglus, ataksia, uimasus, väsimus.

Sage: peavalu, diploopia, akommodatsioonihäired (nt nägemise hägustumine) ja teised nägemishäired, sedatsioon, uimasus.

Aeg-ajalt: soovimatud liigutused, nagu värinad, asteriksid, düstoonia, tikid või nüstagmid.

Harv: düskineetilised häired, nagu orofatsiaalne düskineesia või koreoatetoos (eelkõige eakatel patsientidel), kõnehäired (nt düsartria, segane kõne), silmade liigutuse häired, paresteesia, perifeerne neuropaatia, parees.

Väga harv: maitsetundlikkuse häired, maliigne neuroleptiline sündroom.

Teadmata: tundlikkushäired, perifeerne neuriit. Nagu teistegi antiepileptikumide puhul, võib karbamasepiini kasutamisel krampide esinemine sagedana. Eriti võivad süveneda või tekkida absentsepilepsiahood.

Enamik nendest kõrvaltoimetest mööduvad iseenesest, üldiselt 8...14 päeva möödudes või pärast annuse ajutist vähendamist. Seetõttu tuleb annust võimalusel järk-järgult suurendada.

#### *Silma kahjustused*

Väga harv: läätse tuhmumine (katarakt), konjunktiviit, silma siserõhu tõus.

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Väga harv: kuulmishäired, nt tinnitus, hüperakuusia, hüpoakuusia või helikõrguse tajumise häired.

#### *Südame häired*

Harv: bradükardia, arütmia või olemasoleva südamepärgarteritõve süvenemine (eelkõige eakatel patsientidel või teadaoleva südamealitalitluse häirega patsientidel), atrioventrikulaarne blokaad, võimalik, et koos minestamisega, hüpertensioon, hüpotensioon (eelkõige suurte annuste manustamisel), südame juhtehäired.

Väga harv: vereringe kollaps, südamepuudulikkus, tromboflebiit, tromboemboolne haigus (nt kopsuemboolia).

Teadmata: tromboos.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Väga harv: kopsude ülitundlikkus, millega kaasneb palavik, düspnoe ja interstitsiaalne pneumoniit või pneumoonia.

Teadmata: alveoliit, kopsufibroos.

#### *Seedetrakti häired*

Väga sage: iiveldus, oksendamine.

Sage: suukuivus.

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, kõhukinnisus, isutus.

Harv: kõhuvalu.

Väga harv: glossiit, stomatiit, pankreatiit.

Teadmata: gingiviit.

Nimetatud seedekulgla kõrvaltoimed mööduvad tihti iseenesest 8...14 päeva möödudes või pärast annuse ajutist vähendamist.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Väga sage:  $\gamma$ -GT sisalduse suurenemine (maksaensüümide indutseerimise tõttu), mis ei ole tavaliselt kliiniliselt oluline.

Sage: aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt: maksa transaminaaside sisalduse suurenemine.

Harv: erinevad hepatiidi vormid (kolestaatiline, hepatotsellulaarne või segavorm), sapijuhasid hävitav sündroom, ikterus.

Väga harv: granulomatoosne hepatiit, maksapuudulikkus.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Üha rohkem tõendeid viitab seosele geneetiliste markerite ja nahareaktsioonide (nt SJS, TEN, DRESS, AGEP ja makulopapuloosne lööve) tekke vahel. Jaapanlaste ja eurooplaste seas on neid reaktsioone seostatud karbamasepiini kasutamise ning HLA-A\*3101 alleeli esinemisega. Teise geneetiline markeri HLA-B\*1502 alleeli korral on leitud tugev seos SJS-i ja TEN-i esinemisega Hiina hanidel, Tai päritolu patsientidel ning mõnedel teistel Aasia päritolu patsientidel (vt lisateavet lõikudest 4.2 ja 4.4).

Väga sage: allergilised nahareaktsioonid urtikaaria (võimalik, et raske) ja palavikuga või ilma.

Sage: sügelus.

Aeg-ajalt: süsteemne erütematoosne luupus, eksfoliatiivne dermatiit, erütrodermia, valgustundlikkus, eksudatiivne multiformne ja nodoosne erüteem, purpur, hüperhüdroos, juustekaotus, vaskuliit. Tõsised nahareaktsioonid: täheldatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi (vt lõik 4.4).

Väga harv: naha pigmentatsiooni muutused, akne, hirsutism.

Teadmata: vitiliigo, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-i sündroom).

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Harv: lihasnõrkus,

Väga harv: liigesevalu, lihasspasmid (mööduvad ravi lõpetamisel).

Teadmata: On teatatud luutiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest nendel patsientidel, kes saavad karbamasepiiniga pikaajalist ravi. Karbamasepiini toimemehhanism luukoe ainevahetusele ei ole teada.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Harv: neerutalitluse häired (nt albuminuuria, hematuuria, oliguuria), mida mõnikord seostatakse karbamasepiini antidiureetilise toimega.

Väga harv: interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus, pollakisuuria, uriinipeetus, vere uurealämmastiku sisalduse suurenemine / asoteemia.

Teadmata: düsuuria.

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Väga harv: seksuaalfunktsiooni häired, impotentsus, spermatogeneesi häired (spermatooside arvu ja/või liikuvuse vähenemine).

Teadmata: libiido vähenemine.

#### *Uuringud*

Väga harv: hüpogammaglobulineemia.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### Esmaabivõtted, sümptomid ja antidoodid

Mürgistuse korral tuleb arvestada, et manustatud on mitut ravimit nt enesetapu eesmärgil.

Karbamasepiini mürgistus ilmneb tavaliselt väga suurte annuste korral (4...20 g), kus plasmakontsentratsioon on alati üle 20 µg/ml.

On kirjeldatud surmavat mürgistust (pärast karbamasepiini võtmist enesetapu eesmärgil). Juhusliku või tahtliku üleannustamise korral on patsiendid jäänud ellu juhul, kui plasmakontsentratsioon on olnud 38 µg/ml.

#### Üleannustamise sümptomid

Karbamasepiini üleannustamise korral võivad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8) avalduda tugevamalt: vertiigo, ataksia, uimasus, stuupor, iiveldus, oksendamine, rahutus, segasusseisund, tahtmatud liigutused, müdriaas, nüstagm, nahapunetus, uriinipeetus, tsüanoos, opistotoonus, reflekside kiirenemine või aeglustumine.

Lisaks võivad tekkida järgmised sümptomid: treemor, erutus, toonilis-kloonilised krampid, respiratoorsed ja kardiovaskulaarsed häired üldise madala vererõhuga (mõnikord võib esineda hüpertensioon), tahhükardia ja AV blokaad, teadvuse hägustumine kuni hingamise ja südame seiskumiseni, mao tühjenemise hilinemine.

Võivad tekkida EEG- ja EKG-muutused (rütmihäired, ülejuhte häired). Üksikjuhtudel on tekkinud laboratoorsete näitajate muutused: leukotsütoos, leukopeenia, neutropeenia, glükosuuria ja atsetonuuria.

#### Üleannustamise ravi

Karbamasepiini ägeda üleannustamise raviks puudub spetsiifiline antidoot. Seetõttu on mürgistuse ravi sümptomaatiline, nt ravimi eemaldamine organismist oksendamise indutseerimise või maoloputuse teel ja imendumise vähendamine varase aktiivsöe või kõhulahtisti manustamise teel. Mao hilinenud tühjenemine võib viia imendumise edasilükkumiseni. Seetõttu võib patsiendi seisund mürgistusest taastumisel uuesti halveneda. Haiglatingimustes tuleb jälgida elulisi funktsioone: plasmakontsentratsiooni määramine, südamefunktsiooni jälgimine, vajadusel elektrolüütide tasakaalu häire korrigeerimine.

Krampide tekkimisel tuleb manustada sobivaid antikrampseid. Kirjanduse andmetel ei ole soovitatav manustada barbituraate, sest need võivad põhjustada hingamise pärssimist, seda eriti lastel. Forsseeritud diureesist ja hemo- või peritoneaaldialüüsist on vähe kasu, sest karbamasepiin seondub

suurel määral plasmavalkudega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid, ATC-kood: N03AF01

Karbamasepiin on dibensoasepiini derivaat. Mõnedelt keemilistelt omadustelt on ravim sarnane fenütoiiniga. Toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Ravimi oletatava toime võib jagada kaheks põhimehhanismiks:

#### a) karbamasepiini toime neuronaalsetele naatriumkanalitele, et pärssida kestva kõrge sagedusega korduvat aktsioonipotentsiaalide teket

Karbamasepiini toime peamine moodus on muuta neuronite võimet kiireteks aktsioonipotentsiaalideks naatriumkanalite inaktivatsiooni suurendamise kaudu.

Karbamasepiin seondub naatriumkanalite inaktiivse vormiga, põhjustab kasutamisest ja voltaazhist sõltuvat naatriumkanalite blokaadi ning pärsib kestva kõrge sagedusega naatrium-sõltuvaid aktsioonipotentsiaale. Seega on karbamasepiin enam efektiivne krambilaengute generaliseerumise pärssimisel kui neuronid on depolariseeritud, sest enamus kanaleid on inaktiivses staadiumis.

#### b) karbamasepiini toime sünaptilisele ülekandele

Lisaks neuronaaalse erutuvuse mõjustamisele, muudab karbamasepiin sarnaselt fenütoiinile sünaptilist ülekannet, mõjustades presünaptilisi naatriumkanaleid. Karbamasepiin blokeerib presünaptilised naatriumkanalid ja aktsioonipotentsiaali edastamise vähendades sellega voltaazhist sõltuvat kaltsiumi sisenemist ja sünaptilist ülekannet.

Suurte annuste korral modifitseerib karbamasepiin GABA metabolismi ja võimalik, et ka katehoolamiinergilist ülekannet. Need toimed võivad seletada ravimi psühhotroopseid ja maaniavastaseid omadusi.

Valu vähenemine kolmiknärv neuralgia korral on tõenäoliselt põhjustatud ülekande pärssimisest kolmiknärv tuumas.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine, plasmakontsentratsioonid

Olenevalt ravimvormist imendub karbamasepiin suhteliselt aeglaselt kuid peaaegu täielikult pärast suukaudset manustamist. Samaaegne toidu võtmine ei mõjuta märkimisväärselt TIMONIL RETARD'i imendumise ulatust ja kiirust.

Imendumise poolväärtusaeg on keskmiselt 8,5 tundi, kuid esinevad suured intra- ja interindividuaalsed erinevused (umbes 1.7...12 tundi).

Pärast ühekordse annuse manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (olenevalt ravimvormist) täiskasvanutel 4...16 tunni pärast (väga harva kuni 35 tunni pärast) ja lastel 4...6 tunni pärast. Plasmataase ei ole lineaarses sõltuvuses annusest ning suuremate annuste puhul on kontsentratsiooni kõver lamedam. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub kiiremini suspensiooni manustamisel kui tavaliste tablettide või toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisel. Plasmakontsentratsioon pärast toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamist on madalam kui tavaliste tablettide manustamise järgselt.

Püsikontsentratsioon saabub 2...8 päevaga. Karbamasepiini annuse ja püsikontsentratsiooni vahel puudub kindel seos. 8- või 12-tunnise manustamisintervalli korral on karbamasepiini või tema metaboliidi karbamasepiin-10,11-epoksiidi plasmakontsentratsiooni kõikumine püsikontsentratsiooni tingimustes vähene.

Kirjanduse andmetel on terapeutilise ja toksilise plasmakontsentratsiooni põhjal krambilvaba seisund saavutatav plasmatasemega 4...12 µg/ml. Kui plasmakontsentratsioon ületab 20 µg/ml, võib patsiendi

seisund halveneda. Kolmiknärvi neuralgia puhune valu nõrgeneb, kui ravimi kontsentratsioon plasmas on 5...18 µg/ml.

Kõrvaltoimed tekivad, kui ravimi kontsentratsioon plasmas ületab 8...9 µg/ml.

#### Jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Jaotusruumala inimestel on  $0,8 \pm 1,9$  l/kg. Karbamasepiin seondub plasmavalkudega umbes 70...80%. Vaba karbamasepiini hulk on konstantne kuni plasmakontsentratsioonini 50 µg/ml. Farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit karbamasepiin-10,11-epoksiid seondub plasmavalkudega 48...53% ulatuses.

Karbamasepiini kontsentratsioon seljaaju vedelikus on umbes 33% plasmakontsentratsioonist. Karbamasepiini sisaldus süljes vastab vaba karbamasepiini hulga. Kuna see korreleerub hästi plasmakontsentratsiooniga (umbes 20...30%) kui korrutada 4-ga, saab süljekontsentratsiooni kasutada plasmakontsentratsiooni määramiseks.

Karbamasepiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima (umbes 58% plasmakontsentratsioonist). Rinnaga toidetavate imikute plasmakontsentratsioon vastab ema rinnapiima kontsentratsioonile.

#### Metabolism

Karbamasepiin läbib oksüdatsiooni, deaminatsiooni, hüdroksüleerumise ja esterifitseerumise glükuroonhappega maksas.

Tänaseks on inimeste uriinist leitud karbamasepiini 7 metaboliiti. Kõige rohkem tekib trans-10,11-dihüdroksükarbamasepiini, mis oma toimelt on inaktiivne. 0,1...2% tekib metaboliit karbamasepiin-10,11-epoksiidi, mis omab krambivastast toimet.

#### Eliminatsioon, poolväärtusajad, eritumine

Karbamasepiini üksikannuse eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 36 tundi (18...65). Ravimi kestval kasutamisel väheneb ensüümide induktsiooni tõttu poolväärtusaeg 50% võrra 10...20 tunnini. Poolväärtusaeg väheneb ka ravimi manustamisel koos teiste krambivastaste ainetega (keskmiselt 6...10 tundi) võrreldes monoterapiaga (11...13 tundi). Lapsel on poolväärtusaeg lühem kui täiskasvanul, kuid vastündinutel on poolväärtusaeg pikem kui lastel.

Plasmakliirens tervetel isikutel on umbes  $19,8 \pm 2,7$  ml/h/kg, monoterapiat saavatel patsientidel umbes  $54,6 \pm 6,7$  ml/h/kg ja kombineeritud ravi korral umbes  $113 \pm 33,4$  ml/h/kg.

Umbes 72% ühekordsest annusest eritub metaboliitidena uriiniga, 2...3% eritub uriiniga muutumatul kujul. Järelejäänud 28% eritub väljaheitega, teatud osa muutumatu karbamasepiinina.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Äge toksilisus

Inimestel: vt lõik 4.9 Üleannustamine.

#### Krooniline toksilisus

Pärast karbamasepiini suukaudset manustamist rottidele annustes 50, 100 ja 200 mg/kg ööpäevas 24 nädalat, ei ilmnenud mingeid organite degeneratiivseid muutusi. Suukaudsel manustamisel koertele annustes 100 mg/kg 52 nädala jooksul ei ilmnenud mingeid toksilisi toimeid.

#### Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Karbamasepiiniga *in vitro* uuringutes ja testides tervete loomadega ei ilmnenud mutageenset või kartsinogeenset potentsiaali.

Hepatoomide esinemissagedus suurenes rottidel nende eluea lõpul, kui karbamasepiini oli manustatud 2 aastat. Siiski ei ole mingeid andmeid, et need ilmingud oleksid relevantsed ravimi terapeutilise kasutamisega inimestel.

#### Reproduktsiooni toksilisus

1963.a. alates tehtud kõigi teratoloogiliste uuringute analüüs ei näidanud karbamasepiini teratogeenset toimet laboriloomadel. Uuemad uuringud on näidanud, et karbamasepiin, erinevalt mõnest teisest

antiepileptikumist, ei oma teratogeenset toimet hiirtel - so liigil, mis eriti tundlikult reageerib karbamasepiinile. Emasloomale ja embrüole toksiliste annuste manustamisel ilmnes väärarengute madal esinemissagedus (nt suulaelõhed). Rottidel ei mõjustanud ka karbamasepiini suured annused fertiilsust, implantatsiooni või embrüo, loote või vastsündinu elujõulisust.

Saadaval on andmed karbamasepiini kasutamisest üle 500-l rasedal naisel. Sarnaselt teistele antikonvulsantidele on ka karbamasepiini kasutamisel kirjeldatud erinevaid väärarenguid. Karbamasepiini osa nende väärarengute tekkes ei ole veel selge, sest haiguse ja/või geneetiliste faktorite mõju ei saa välistada. Mitme epidemioloogilise uuringu põhjal on *spina bifida* esinemissagedus umbes 1%.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiained**

Mikrokristalne tselluloos  
Magneesiumstearaat  
Metakrüülhappe kopolümeer (tüüp B ja C)  
Polü(o-karboksümetüül)tärklis-naatrium  
Ränidioksiid  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Säilitada temperatuuril alla 25 °C

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

150 mg, 300 mg, 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, 50 tk või 100 tk blisterpakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erijuhised puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

150 mg tablett: 058494  
300 mg tablett: 225698  
600 mg tablett: 058594

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

150 mg tablett: 30.10.1998/ 27.06.2014  
300 mg tablett: 26.11.1998/27.06.2014  
600 mg tablett: 30.10.1998/27.06.2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE AEG**

Ravimiametis kinnitatud: juulis 2014