

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CARBALEX 200 mg, tabletid

CARBALEX 400 mg, tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg või 400 mg karbamasepiini.

INN. *Carbamazepinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 88 mg või 176 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt. lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

200 mg: valge, lameda pinnaga, kaldservadega, poolitusjoonega tablett.

400 mg: valge, piklik, kaksikkumer, mõlemal küljel poolitusjoonega tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi karbamasepiiniga tuleb alustada järk-järgult väikese algannusega, sõltuvalt kliinilise pildi tüübist ja raskusastmest. Annust tuleb suurendada aeglaselt kuni patsiendi jaoks tõhusaima säilitusannuseni. Manustamise kestus on individuaalselt erinev ja selle määrab raviarst.

#### Annustamine

##### Epilepsia

Epilepsia ravis tuleb CARBALEX'i võimalusel kasutada monoravimina.

Ravi alustatakse väikese annusega ja tiitritakse seejärel järk-järgult kuni konkreetsele patsiendile sobiva optimaalse säilitusannuseni.

Annustamine põhineb kontrollil krampihoogude üle, arvestades mis tahes talumatusreaktsioonide teket.

Kontsentratsioon vereplasmas viitab sellele, kas patsiendi ravi on terapeutilises vahemikus või sellest väljaspool ning seletab ebapiisavat kontrolli krampihoogude üle või talumatuse teket. See võib olla eriti kasulik kombineeritud ravi kasutamisel või üleminekul teistele ravimvormidele (vt lõik 4.4).

Karbamasepiini terapeutiline kontsentratsioon vereplasmas on tavaliselt vahemikus 4...12 µg/ml (17...50 µmol/l), mis vastab annusele 10...30 mg/kg kehakaalu kohta ehk 400...1200 mg ööpäevas.

Üleminek ravilt karbamasepiiniga teisele ravimile või vastupidi peab toimuma kummagi ravimi annuste väikeste vastastikuste muudatustena.

Kui karbamasepiin lisatakse olemasolevale epilepsiavastasele ravile (kombineeritud ravi), peab see toimuma järk-järgult, samal ajal säilitades või vajadusel kohandades teiste epilepsiavastaste ravimite annuseid.

#### Täiskasvanud

Algannus on 100...200 mg üks või kaks korda ööpäevas, seejärel suurendatakse annust aeglaselt kuni individuaalse optimaalse ravivastuseni, tavaliselt 800...1200 mg (400 mg kaks või kolm korda ööpäevas). Täiskasvanutele võib osutuda vajalikuks maksimaalne ööpäevane annus 1600...2000 mg.

#### Noorukid alates vanusest 15 aastat

Algannus on 100...200 mg üks või kaks korda ööpäevas, seejärel suurendatakse annust aeglaselt kuni individuaalse optimaalse ravivastuseni, tavaliselt 800...1200 mg (400 mg kaks või kolm korda ööpäevas). Maksimaalne annus on 1200 mg ööpäevas.

#### Lapsed (kuni vanuseni 15 aastat)

##### Algannus

Lastel vanuses kuni 4 aastat on algannus 20...60 mg ööpäevas, mida on soovitatav suurendada 20...60 mg võrra igal teisel päeval.

Lastel vanuses üle 4 aasta võib ravi alustada annusega 100 mg ööpäevas, suurendades annust kuni 100 mg võrra nädalaste intervallidega.

Allpool toodud annusevahemikke ei tohi ületada.

##### Säilitusannus

10...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, jagatuna üksikannusteks, st

- kuni 1-aastased (kehakaaluga kuni ligikaudu 10 kg): 100...200 mg ööpäevas;
- 1...5-aastased (kehakaaluga ligikaudu 10...20 kg): 200...400 mg ööpäevas;
- 6...10-aastased (kehakaaluga ligikaudu 20...35 kg): 400...600 mg ööpäevas;
- 11...15-aastased (kehakaaluga ligikaudu 35...55 kg): 600...1000 mg ööpäevas.

##### Maksimaalne soovitatav annus

- kuni 6-aastased: 35 mg/kg ööpäevas;
- 6...15-aastased: 1000 mg ööpäevas.

Neelamise lihtsustamiseks on saadaval toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid. Neid saab poolitada ilma toimeainet pikaajaliselt vabastavat toimet kaotamata ja võib lahustada ka erinevates vedelikes (klaasitäies vees, mustas tees, apelsinimahlas või piimas, kuid mitte greibimahlas).

#### Kolmiknärvi või glossofarüingeaalnärvi neuralgia, diabeetiline neuropaatia

Algannus on tavaliselt 100...400 mg ööpäevas. Eakatele või tundlikele patsientidele võib olla piisav väiksem algannus. Annust peab suurendama järk-järgult kuni valu leevenemiseni (tavaliselt annuseni 600...800 mg ööpäevas, jagatuna 3...4 annuseks, maksimaalselt 1200 mg ööpäevas). Seejärel tuleb annust järk-järgult vähendada kuni minimaalse toimiva annuseni.

Valu leevenedes peab püüdma ravi järk-järgult lõpetada.

#### Eakad (alates vanusest 65 aastat)

Epilepsiavastaste ravimite erineva farmakokineetika tõttu tuleb CARBALEX'i annus eakatel valida ettevaatusega. Soovitatav algannus on 100 mg kaks korda ööpäevas.

#### Alkoholi võõrutussündroom

Keskmine ööpäevane annus on 600...800 mg, jagatuna vähemalt kaheks annuseks. Rasketel juhtudel võib annust esimestel päevadel suurendada. Seejärel tuleb annust järk-järgult vähendada ja ravi katkestada.

Tõsiste võõrutusnähtude ravi alguses tuleb karbamasepiini manustada koos uinutite ja rahustite rühma kuuluvate ravimitega (nt klometiasool, kloordiasepoksiid). Pärast ägeda staadiumi taandumist võib ravi karbamasepiiniga jätkata monoteerapiana.

### Patsientide erirühmad

Raske maksakahjustusega patsientidel on karbamasepiini manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tõsiste südame-veresoonkonna haigustega ja/või neeru- ja/või maksakahjustustega patsientidel võib osutada vajalikuks annuse vähendamine.

#### Raske neerukahjustusega patsiendid

Glomerulaarfiltratsiooniga vähem kui 10 ml/min ja dialüüsipatsientidele manustatakse 75% tavalisest annusest.

#### Eakad või väga alakaalulised patsiendid

Ravi tuleb alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.

#### Hiina han ja Tai päritolu patsiendid

Enne ravi alustamist tuleb Hiina han ja Tai päritolu patsiente võimalusel kontrollida HLA-B\*1502 suhtes, sest see alleel viitab karbamasepiiniga seotud tõsise Stevensi-Johnsoni sündroomi tekke riskile (teavet geenitestide ja nahareaktsioonide kohta vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Karbamasepiini ohutus ja efektiivsus teiste, mitte-epileptiliste näidustuste korral lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Seetõttu ei soovitata CARBALEX'i neil näidustustel kasutada lastel vanuses kuni 18 aastat.

#### Ravi lõpetamine ja katkestamine

Ravi karbamasepiiniga tuleb lõpetada annuse vähendamisega järk-järgult pikema aja jooksul. CARBALEX'i manustamise järsk katkestamine võib põhjustada krambihoo.

Kui epilepsiaga patsiendil peab ravi CARBALEX'iga järsult katkestama, siis üleminek teisele epilepsiavastasele ravimile peab toimuma sobiva ravimi kaitsva toime all (nt diasepaam intravenoosselt või rektaalselt või fenütoiin intravenoosselt).

#### Üleminek toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele

Üleminekul toimeainet koheselt vabastavalt karbamasepiini ravimvormilt toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele on patsientidele enamasti sobiv sama suur ööpäevane annus. Mõnel patsiendil võib olla vajalik ööpäevase koguanuse kohandamine, eriti teiste epilepsiavastaste ravimite manustamisel (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit manustatakse söögi ajal või pärast sööki koos vedelikuga, kuid mitte koos greibimahlagaga (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või struktuurilt sarnaste ainete (nt tritsüklilised antidepressandid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Atrioventrikulaarblokaad.
- Pärsitud vereloome.
- Maksaporfüüriad (nt äge intermitteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, *porphyria cutanea tarda*).
- Raske maksakahjustus.
- Karbamasepiini ei tohi manustada koos monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAO inhibiitoritega) ega varem kui 14 päeva pärast ravi lõpetamist MAO-inhibiitoritega (vt lõik 4.5).
- Karbamasepiini ei tohi manustada koos seenevastase toimeaine vorikonasooliga, sest maksaensüümide induktsiooni tõttu võib vorikonasooli efektiivsus väheneda (vt lõik 4.5).

- Karbamasepiin võib põhjustada või suurendada absaanse või mükloonilisi krampihooge. See on vastunäidustatud patsientidele, kellel on seda tüüpi krampid.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Üldised juhised

CARBALEX'i tohib manustada ainult pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist ning spetsiaalse jälgimise tingimustes

- südame-, maksa- või neerukahjustusega patsientidel;
- patsientidel, kellel on anamneesis hematoloogilised reaktsioonid teistele ravimitele või patsientidel, kellel on olnud või on hematoloogilised häired;
- pärast ravi katkestamist karbamasepiiniga;
- naatriumi ainevahetuse häirete korral;
- müokloonilise düstroofia korral;
- patsientidel, keda ravitakse diureetikumidega;
- glaukoomiga patsientidel;
- raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

Kuigi vastastikused seosed karbamasepiini annuse ja kontsentratsiooni vereplasmas ning kontsentratsiooni vereplasmas ja kliinilise efektiivsuse või talutavuse vahel on üsna nõrgad, võib kontsentratsiooni jälgimine vereplasmas olla kasulik järgmistes olukordades:

- krampihoogude sageduse järsk suurenemine või patsiendi ravisoostumuse kontrollimine;
- raseduse ajal ja pärast sünnitust (vt lõik 4.6);
- laste ja noorukite ravis;
- malabsorptsiooni kahtlusel;
- toksilisuse kahtlusel, eriti mitme ravimi samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes manustavad suuri annuseid ja tekib vaheldumisi kõrvaltoimeid, nagu kahelinägemine, iiveldus, pööratustunne ja väsimus, või kaaluda toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi manustamist või pakkuda võimalust annustamise vähendamiseks (vt lõik 4.2).

Üleminekul suukaudsetelt ravimvormidelt rektaalsuposiitidele võivad epileptilised krampid sagedana. Kontsentratsiooni seerumis tuleb määrata 3...4 päeva pärast rektaalsuposiitidele üleminekut või kui krampid sagedana (vt lõik 4.2).

##### Rasestumisvõimelised naised

Karbamasepiin võib rasedale manustamisel kahjustada loodet. Sünnieelne kokkupuude karbamasepiiniga võib suurendada raskete kaasasündinud väärarendite ja muude arenguhäirete riski (vt lõik 4.6).

Rasestumisvõimelisi naisi ei tohi karbamasepiiniga ravida, v.a juhul, kui pärast teiste sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist otsustatakse, et saadav kasu ületab riske.

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb põhjalikult teavitada võimalikust riskist lootele seoses karbamasepiini manustamisega raseduse ajal.

Enne rasestumisvõimeliste naiste ravi alustamist karbamasepiiniga tuleb kaaluda rasedust välistava uuringu tegemist.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kaks nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib karbamasepiin põhjustada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite toime puudumist, mistõttu tuleb rasestumisvõimelisi naisi nõustada muude efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise suhtes (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada, et nad konsulteeriks oma arstiga kohe, kui plaanivad rasedust, et arutada enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist üleminekut muule ravile (vt lõik 4.6).

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada pöörduda kohe arstile, kui nad rasestuvad või kahtlustavad rasestumist ravi ajal karbamasepiiniga.

### Muutuste jälgimine veres

Agranulotsütoosi ja aplastilist aneemiat on seostatud karbamasepiiniga, kuid nende seisundite väga vähese esinemissageduse tõttu on CARBALEX'iga seotud riski siiski raske hinnata.

Karbamasepiiniga seoses vähenevad trombotsüütide või leukotsüütide arv mõõduvalt või püsivalt aeg-ajalt kuni sageli. Need kõrvalekalded veres on siiski tavaliselt mõõduvad ega viita algavale aplastilisele aneemiale või agranulotsütoosile. Vererakkude diferentsiaalloodus tuleb teha enne ravi alustamist ja regulaarselt pärast seda (esimesel kuul kord nädalas, edaspidi kord kuus, alates 6. ravikuust kaks kuni neli korda aastas).

Kogu raviperioodi vältel on vajalik kliiniline jälgimine. Ravi CARBALEX'iga tuleb kohe katkestada, kui patsiendil tekib raske leukopeenia (peamiselt neutropeenia) või trombotsütopeenia, millega kaasnevad kliinilised nähud, nt palavik, kurguvalu või luuüdi oluline depressioon.

### Tõsised nahareaktsioonid ja ülitundlikkus (vt ka lõik 4.8)

Ravi ajal karbamasepiiniga on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppevatest nahareaktsioonidest, k.a toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid tähelepanelikult jälgida. Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi risk on suurem ravi esimestel nädalatel.

Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomite või nähtude (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestakahjustusega) tekkimisel tuleb ravi karbamasepiiniga lõpetada.

Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi parimad ravitulemused saadakse varajasel diagnoosimisel ning mis tahes kahtlustatava ravimi manustamise kohesel katkestamisel.

Parem prognoos on seotud ravi varajase lõpetamisega.

Neid reaktsioone tekib hinnanguliselt 1...6 inimesel 10000 uue kasutaja kohta riikides, kus elanikkond kuulub peamiselt europiidsesse rassi, kuid mõnes Aasia riigis on risk hinnanguliselt ligikaudu 10 korda suurem.

Üha enam on andmeid erinevate HLA-alleelid rolli kohta patsientide eelsoodumuses immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.2).

Kui patsiendil tekkis karbamasepiini kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs, **ei tohi** sellel patsiendil **kunagi taas alustada ravi karbamasepiiniga**.

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

Karbamasepiiniga ravimisel on hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu patsientide ning nende HLA-B\*1502 vahel täheldatud tugevat seost ägedate nahareaktsioonide tekke riskiga nagu Stevensi-Johnsoni sündroom. HLA-B\*1502 alleeli kandluse levimus Hiina hani ja Tai päritolu patsientidel on ligikaudu 10%. Võimalusel tuleb neid isikuid enne ravi alustamist karbamasepiiniga selle alleeli suhtes kontrollida (vt lõik 4.2). Kui nende isikute uuringutulemused on positiivsed, ei tohi ravi karbamasepiiniga alustada, välja arvatud juhul, kui puudub muu ravivõimalus. Patsientidel, kellel ei leitud HLA-B\*1502, on Stevensi-Johnsoni sündroomi tekke risk madal, kuid sellegipoolest võib siiski harva tekkida reaktsioone. Osad tõendid viitavad suurenenud riskile karbamasepiiniga seostatud tõsise toksilise epidermaalse nekrolüüsi või Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkeks teiste Aasia rahvuste seas. HLA-B\*1502 alleel on levinud teiste Aasia rahvuste seas (nt üle 15% filipiinlastel ja malaisialastel) tuleks geneetilise riskiga populatsioonil kaaluda uuringuid HLA-B\*1502 alleeli suhtes. HLA-B\*1502 alleeli levimus Euroopa päritolu, aafriklaste ja hispaanlaste populatsioonides ning jaapanlaste ja korealaste hulgas on väike (< 1%).

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

Mõned andmed näitavad, et HLA-A\*3101 on seotud karbamasepiinist põhjustatud naha tõsiste kõrvaltoimete, k.a Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimilööve eosinofiiliaga (DRESS), või vähem tõsiste ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi ja makulopapuloosse lööbega (vt lõik 4.8) eurooplastel ning jaapanlastel.

HLA-A\*3101 alleeli esinemissagedus on erinevates etnilistes populatsioonides väga erinev.

HLA-A\*3101 alleeli levimus Euroopa populatsioonides on vahemikus 2%...5% ja Jaapani populatsioonis ligikaudu 10%.

Lisaks on hinnanguliselt põlisameeriklastel, indialastel, araablastel, Hiina hanidel ja korealastel sarnase levimusega HLA-A\*3101 alleel, mis on vähem levinud Ameerika aafrika, Tai ja Taiwani populatsioonis.

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

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

Kui Euroopa või Jaapani päritolu patsientidel on tuvastatud HLA-A\*3101 alleel, siis võib kaaluda karbamasepiini manustamist, kui sellest saadav kasu ületab riskid.

#### Ülitundlikkusreaktsioon

Karbamasepiin võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, k.a ravimilöövet eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), samuti mitut organsüsteemi mõjutavaid hilinevad reaktsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada võimalike hematoloogiliste tüsistuste nähtudest ja sümptomitest, samuti naha ja maksa ülitundlikkusreaktsioonide sümptomitest.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid kohe oma arstile, kui tekivad sellised reaktsioonid nagu palavik, kurguvalu, eksanteem, haavandid suuõõnes, väikesed hematoomid, petehhiad või hemorraagiline purpur, samuti iiveldus, naha kollasus ja/või maksa paistetused.

Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb karbamasepiini kasutamine kohe katkestada.

Karbamasepiini suhtes ülitundlikkusreaktsioonidega patsiente tuleb teavitada sellest, et keskmiselt 25%...30% sellistest patsientidest võib tekkida ülitundlikkusreaktsioone ka okskarbasepiini suhtes, ristuv allergia võib tekkida samuti karbamasepiini ja teiste epilepsiaavastaste ravimite (nt fenütoiin, primidoon ja fenobarbitaal) vahel.

Fotosensibilisatsiooni võimaluse tõttu peaksid karbamasepiini manustavad patsiendid vältima ulatuslikku päevitamist.

#### Teised nahareaktsioonid

Tekkida võivad kerged nahareaktsioonid, nt isoleeritud makulaarne või makulopapulaarne eksanteem, mis on enamasti mööduvad ega ole ohtlikud. Tavaliselt kaovad need mõne päeva või nädala jooksul kas jätkuva ravikuuri ajal või pärast annuse vähendamist.

Raskemate nahareaktsioonide varajasi nähte võib olla siiski keeruline eristada kergetest mööduvatest reaktsioonidest, patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda ravi kohest lõpetamist, kui reaktsioon manustamise jätkamisel süveneb.

#### Tserebraalsete krambihogude muutused

Nagu ka teiste epilepsiaavastaste ravimitega, võib mõnel CARBALEX'iga ravitaval patsiendil suureneda krambihogude sagedus või tekkida uut tüüpi krambid. Neid nähte võib põhjustada üleannustamine, samaaegselt manustatavate epilepsiaavastaste ravimite kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas või paradoksaalne toime. Kui krambihood süvenevad, tuleb CARBALEX'i manustamine lõpetada.

#### Enesetapumõtted, suitsidaalne käitumine või kliinilise seisundi halvenemine

Epilepsiaavastaseid ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Juhuslikustatud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitas, et epilepsiaavastaseid ravimeid kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud (vt ka lõik 5.1). Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism karbamasepiiniga ravitavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Patsiente tuleb seetõttu jälgida enesetapumõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude osas ja vajadusel ravida asjakohaselt. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest pöörduda enesetapumõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel arstile.

### Psühhiaatrilised toimed

Karbamasepiini suured annused võivad põhjustada latentse psühhooosi aktiveerumist ja eakatel patsientidel segasust või agitatsiooni.

### Glaukoom ja antikolinergilised toimed

Glaukoomiga patsiente tuleb teavitada suurenenud riskist karbamasepiini antikolinergilise toime tõttu. Seetõttu tuleb nendel patsientidel regulaarselt jälgida silmasisest rõhku (vt lõik 4.8).

### Endokriinsed toimed

Karbamasepiiniga ravitavatel naistel on teatud läbimurdeveritsusest hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise ajal. Karbamasepiin võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Peab soovutama alternatiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Karbamasepiini manustamine võib põhjustada antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH).

### Maksatalitluse uuringud

Maksatalitluse uuringud tuleb teha enne ravi alustamist ja regulaarselt pärast seda, eriti patsientidel, kellel on anamneesis maksahaigus ja eakatel. Maksatalitluse häire või ägeda hepatiidi sümptomite või nähtude tekkel tuleb CARBALEX'i manustamine kohe lõpetada.

### Neerutalitluse uuringud

Soovitav on määrata algväärtused ja jätkata regulaarselt uriini täielike analüüside ning urea sisalduse mõõtmisega veres.

### Hüponatreemia

Karbamasepiin võib põhjustada hüponatreemiat. Patsientidel, kellel eelnevalt on neeruhaigusi, mida seostatakse naatriumi madala sisaldusega, või patsientidel, keda ravitakse samaaegselt naatriumisaldust vähendavate ravimitega (nt diureetikumid, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomiga seotud ravimid), tuleb enne ravi alustamist karbamasepiiniga mõõta naatriumisaldus seerumis. Seejärel tuleb naatriumisaldust seerumis mõõta ligikaudu kahe nädala pärast ja järgneva kolme ravikuu jooksul kuuajaliste intervallidega või vastavalt kliinilisele vajadusele. Need riskitegurid on eriti olulised eakate puhul. Kui täheldatakse hüponatreemiat, siis kliinilisel näidustusel on oluline vastumeede vedeliku tarbimise piiramine.

### Hüpotüreos

Karbamasepiin võib ensüümide indutseerimise tõttu vähendada kilpnäärmehormoonide kontsentratsiooni seerumis, mistõttu võib olla vajalik suurendada kilpnäärme asendusravi annust hüpotüreosiga patsientidel. Kilpnäärme asendusravi annuse kohandamiseks on seetõttu soovitatav jälgida kilpnäärme talitlust.

### Vajalikud uuringud ja meetmed teatud sümptomite ilmnemisel

Lühiajaline kontroll (1 nädala jooksul) on vajalik järgnevatel juhtudel:

- palavik, infektsioon,
- nahalööve,
- üldine asteenia,
- kurguvalu, haavandid suus,
- sagedased verevalumid,
- transaminaaside aktiivsuse tõus seerumis,
- leukotsüütide arvu vähenemine  $< 3 \times 10^9/l$  või granulotsüütide arvu vähenemine  $< 1,5 \times 10^9/l$ ,
- trombotsüütide arvu vähenemine  $< 125 \times 10^9/l$ ,
- retikulotsüütide arvu vähenemine  $< 0,3\%$  (vastab  $200 \times 10^9/l$ ),
- rauasisalduse tõus seerumis  $> 26,85 \mu\text{mol/l}$ .

Karbamasepiini manustamise lõpetamist tuleb kiiresti kaaluda järgnevatel juhtudel:

- täppverevalumitega või purpuriga veritsus,

- erütrotsüütide arvu vähenemine  $< 4 \times 10^{12}/l$ ,
- hematokriti vähenemine  $< 32\%$ ,
- hemoglobiinisalduse vähenemine  $< 110 \text{ g/l}$ ,
- leukotsüütide arvu vähenemine  $< 2 \times 10^9/l$  või arvu vähenemine  $< 1 \times 10^9/l$  või trombotsüütide arvu vähenemine  $< 80 \times 10^9/l$ ,
- sümptomaatilised vereloome häired.

#### Ravi katkestamine

CARBALEX'i manustamise järsk katkestamine võib põhjustada krambihoo (vt lõik 4.2).

Kui ravi CARBALEX'iga tuleb epilepsiaga patsiendil järsult katkestada, peab üle minema teisele epilepsiavastasele ravimile, üleminekut sobiva ravimiga kaitstes (nt intravenoosne või rektaalne diasepaam või intravenoosne fenütoiin).

#### Kukkumised

Ravi karbamasepiiniga on seostatud ataksia, pööratustunde, unisuse, hüpotensiooni, segasusseisundi ja sedatsiooniga (vt lõik 4.8), mis võib põhjustada kukkumisi ja seetõttu luumurde või muid vigastusi. Karbamasepiiniga pikaajalist ravi saavatel patsientidel, kelle haigused, seisundid või ravimid võivad neid toimeid süvendada, tuleb korduvalt kaaluda kukkumise riski täielikku hindamist.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Päriliku harvaesineva galaktoositalumatuse, laktaasi täieliku puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

#### Tsütokroom P450

Tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) on peamine ensüüm, mis katalüüsib aktiivse metaboliidi karbamasepiin-10, 11-epoksiidi moodustumist. CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada karbamasepiini kontsentratsiooni vereplasmas ja põhjustada kõrvaltoimeid. CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine võib kiirendada karbamasepiini metabolismi ja põhjustada karbamasepiini sisalduse seerumis ning ravitoime vähenemist.

CYP3A4 indutseerijaga ravi katkestamine võib aeglustada karbamasepiini metabolismi kiirust, mis viib karbamasepiini taseme suurenemise vereplasmas.

Karbamasepiin ise on tugev CYP3A4 ja teiste maksa I ja II faasi ensüümsüsteemide indutseerija ning võib seetõttu vähendada samaaegselt manustatavate peamiselt CYP3A4-vahendusel metaboliseeruvate teiste ravimite kontsentratsioone vereplasmas.

Inimese mikrosomaalne epoksiidi hüdrolaas on kindlaks tehtud kui ensüüm, mis vastutab 10,11-transdioli derivaadi moodustumise eest karbamasepiin-10,11-epoksiidist. Inimese mikrosomaalse epoksiidi hüdrolaasi inhibiitorite samaaegne manustamine võib põhjustada karbamasepiin-10,11-epoksiidi kontsentratsiooni suurenemist vereplasmas.

#### Koostoimed, mis on vastunäidustuseks

- Karbamasepiini manustamine koos monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAO-inhibiitoritega) on vastunäidustatud; vähemalt 2 nädalat enne karbamasepiini manustamist tuleb ravi MAO-inhibiitoritega lõpetada (vt lõik 4.3).
- Karbamasepiin on vastunäidustatud kombinatsioonis vorikonasooliga, sest maksaensüümide induktsiooni tõttu võib vorikonasooli efektiivsus väheneda (vt lõik 4.3).

#### Erilist ettevaatust nõudvad koostoimed

- Karbamasepiin ja tritsüklilised antidepressandid on struktuurilt sarnased; spetsiifiliste koostoimete kohta vt lõik „Karbamasepiini mõju samaaegselt manustatavate ravimite kontsentratsioonile vereplasmas“.



- Karbamasepiin, nagu ka teised psühhoaktiivsed ained, võib vähendada alkoholi taluvust; teisalt võib alkohol tugevdada karbamasepiini tsentraalseid kõrvaltoimeid. Seetõttu ei tohi patsiendid ravi ajal alkoholi tarbida.
- Karbamasepiini koosmanustamine neuroleptikumide või metoklopramiidiga võib põhjustada soovimatuid neuroloogilisi toimeid. Iga eelnev ravi neuroleptikumidega peab olema lõppenud vähemalt 8 nädalat varem. Lisaks on neuroleptikumide samaaegsel manustamisel suurem risk Stevensi-Johnsoni sündroomi või pahaloomulise neuroleptilise sündroomi tekkeks.
- Neuroleptikumidega ravitavatel patsientidel tuleb meeles pidada, et karbamasepiin võib vähendada nende ravimite sisaldust vereplasmas ja seeläbi põhjustada kliinilise pildi halvenemist. Vajalikuks võib osutuda vastava neuroleptikumi annuse kohandamine.
- Kui karbamasepiini ja klosapiini manustatakse koos, võivad klosapiini rasked hematoloogilised kõrvaltoimed sagedeneda.
- Karbamasepiini ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (nt fluoksetiini) koosmanustamine võib põhjustada toksilist serotoniinisündroomi.
- Liitiumi ja karbamasepiini koosmanustamine võib suurendada mõlema aine neurotoksilist toimet. Tuvastatud on järgmised neurotoksiliste sümptomite tunnused: ebakindel kõnnak, ataksia, horisontaalne nüstagm, tahtmatud lihaskrambid, lihastõmbused. Neurotoksilised sümptomid on pärast liitiumi kasutamise katkestamist pöörduvad.
- Farmakoloogilise koostoime vältimiseks on vajalik hoida karbamasepiini kontsentratsioon vereplasmas  $< 8 \mu\text{g/ml}$  ja liitium madalal terapeutilisel annusel (0,3...0,8 mEq/l). See kehtib olukordade kohta, kus karbamasepiini kasutatakse kombinatsioonis liitiumiga maniakaal-depressiivsete psühhoside profülaktikaks, mida ei saa kontrollida ainult raviga liitiumiga. Kiire reageerimisvõime halvenemine kehtib eriti liitiumiga kombinatsioonravi korral (vt lõik 4.7).
- Karbamasepiin kiirendab arvatavasti kilpnäärmehormoonide eliminatsiooni ja tingib vajaduse asendusravi annuste suurendamiseks hüpotüreosiga patsientidel. Seetõttu tuleb asendusravi saavatel (nt levotüroksiiniga ravitavatel) patsientidel määrata kilpnäärme talitluse näitajad karbamasepiiniga ravi alguses ja lõpus. Vajalikuks võib osutuda kilpnäärmehormooni ravimite annuse kohandamine. Samaaegne ravi karbamasepiini ja teiste krambivastaste ravimitega (nt fenobarbitaal) võib muuta kilpnäärme talitlust.
- On viiteid, et karbamasepiini ja levetiratsetaami koosmanustamine suurendab karbamasepiini toksilisust.
- Karbamasepiin võib suurendada isoniasiid hepatotoksilisust.
- Karbamasepiini ja diureetikumide, nt hüdroklorotiasiid ja furosemiid, koosmanustamine võib põhjustada sümptomaatilist hüponatreemiat.
- Karbamasepiin võib vähendada lihasrelaksantide, nt pankurooniumi, efektiivsust. Selle tulemusena on võimalik neuromuskulaarse blokaadi kiire lõppemine. Patsiente tuleb selle võimaluse suhtes jälgida ja vajadusel suurendada lihasrelaksantide annust.
- Isotretinoiini (akne raviks kasutatav aine) ja karbamasepiini koosmanustamisel tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni vereplasmas, sest on teatatud selle vähenemisest ning karbamasepiini ja selle aktiivse metaboliidi biosaadavus võib muutuda ettearvamatu viisil.
- Karbamasepiini ja prokarbasiini koosmanustamine võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioonide (nt eksanteem, eosinofiilia) sagenemist.
- Kuigi karbamasepiin võib vähendada trasodooni kontsentratsiooni vereplasmas, võib trasodooni depressioonivastane toime tugevneda.
- Östrogeeni ja/või progesterooni sisaldavad ravimid, k.a suukaudsed rasestumisvastased vahendid ja hormoonasendusravi (vt lõik 4.4): patsientidel võib lisaks rasestumisvastase ravimi toime nõrgenemisele tekkida äkiline läbimurdeveritus või määrimine. Seetõttu peaksid suukaudsed rasestumisvastased ravimid sisaldama  $> 50 \mu\text{g}$  östrogeeni või tuleks kasutada teisi mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Karbamasepiini ja paratsetamooli koosmanustamine võib vähendada paratsetamooli biosaadavust.
- Karbamasepiini ei soovitata manustada koos nefasodooniga, sest nefasodooni efektiivsus võib kaduda kontsentratsiooni olulise vähenemise tõttu vereplasmas.
- Karbamasepiini ja antiarütmikumide, tsükliliste antidepressantide või erütromütsiini koosmanustamine suurendab südame erutusjuhtehäirete riski.

- Greibimahl suurendab oluliselt karbamasepiini biosaadavust ja seetõttu tuleb seda vältida.
- Mõju seroloogilistele uuringutele: karbamasepiin ja 10,11-epoksiidi metaboliit võivad fluoretsents-polarisatsioon-immuunanalüüsi meetodil põhjustada tritsüklilise antidepressandi valepositiivse kontsentratsiooni.
- Karbamasepiini koosmanustamine otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega (rivaroksabaan, dabigatraan, apiksabaan ja edoksabaan) võib põhjustada otsese toimega suukaudsete antikoagulantide kontsentratsiooni vähenemist vereplasmas ja suurendada tromboosiriski. Kui koosmanustamine on vajalik, on seetõttu soovitatav tromboosi nähte ja sümptomeid hoolikamalt jälgida.

## **Teised koostoimed**

### Ravimid, mis võivad suurendada karbamasepiini kontsentratsiooni vereplasmas

#### Valuvaigistid, põletikuvastased ained

Dekstropropoksüfeen

#### Androgeenid

Danasool

#### Antibiootikumid

Makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin, troleandomütsiin, josamütsiin, klaritromütsiin), tsiprofloksatsiin

#### Antidepressandid

Desipramiin, fluoksetiin, fluvoksamiin, nefasodoon (vt ka osa „Erilist ettevaatust nõudev koosmanustamine“), paroksetiin, trasodoon, viloksasiin

#### Antiepileptikumid

Stiripentool, vigabatriin

#### Seenevastased ained

Asooli tüüpi seenevastased ained (nt itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, vorikonasool (vt lõik 4.3 – koosmanustamine vastunäidustatud!))

#### Antihistamiinsed ained

Terfenadiin

#### Antipsühhootilised ained

Olansapiin

#### Tuberkuloosi raviks kasutatavad ained

Isoniasiid

#### Viirusevastased ained

Proteaasi inhibiitorid HIV-raviks (nt ritonaviir)

#### Karboanhüdraasi inhibiitorid

Atsetasoolamiid

#### Kardiovaskulaarsed ained

Verapamiil, diltiaseem

#### Seedetrakti toimivad ravimid

Omeprasool, võimalik, et ka tsimetidiin (annustes 800 mg või ajutiselt tsimetidiiniga ravi alguses)

Lihaselaksandid/spasmoliütikumid

Oksübutüün, dantroleen

Trombotsüütide vastased ained

Tiklopidiin

Muud

Kiniin, kinidiin, nikotiinamiid (suurtes annustes)

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

Karbamasepiin-10,11-epoksiidi sisalduse suurenemine vereplasmas võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt pööratud tunne, unisus, ataksia, diploopia). Kui karbamasepiini kasutatakse samaaegselt mõne järgnevalt loetletud ainega, tuleb CARBALEX'i annust vastavalt jälgida ja vajadusel vähendada: antipsühhootilised ained (nt loksapiin, kvetiapiin), felbamaat, fenütoiin, primidoon, brivaratsetaam, progabiid, valproehape, valnoktamiid ja valpromiid.

Ained, mis võivad vähendada karbamasepiini kontsentratsiooni vereplasmas

CARBALEX'i annust võib olla vaja kohandada, kui seda kasutatakse koos järgnevalt loetletud ainetega.

Epilepsiavastased ained

Felbamaat, mesuksimiid ja fensukmiid, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin ja fosfenütoiin, primidoon ja, kuigi andmed on osaliselt vastuolulised, võib-olla ka klonasepaam.

Tuberkuloosi raviks kasutatavad ained

Rifampitsiin

Bronhodilataatorid või astmavastased ained

Teofülliin, aminofülliin

Seedetrakti toimivad ravimid

Lansoprasool

Antineoplastilised ravimid

Nt. tsisplatiin, doksorubitsiin

Teised koostoimed

Taimsed naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid

Karbamasepiini toime samaaegselt manustatavate ravimite kontsentratsioonile vereplasmas

Karbamasepiin võib vähendada mitmete ravimite toimet või mõnel juhul isegi tühistada. Seetõttu võib karbamasepiini kooskasutamine järgmiste ainetega vajada annuse kohandamist, et tagada soovitud kliiniline ravivastus, eriti karbamasepiiniga ravi alguses või selle lõpetamise ajal.

Valuvaigistid, põletikuvastased ained

Buprenorfiin, metadoon, paratsetamool (karbamasepiini ja paratsetamooli pikaajaline kasutamine võib põhjustada hepatotoksilisust), fenasoon, tramadool

Anthelmintikumid

Albendasool, mebendasool, prasikvanteel

Antibiootikumid

Doksütsükliin

### Antidepressandid

Bupropioon (karbamasepiin võib vähendada bupropiooni ja hüdroksübupropiooni metaboliidi kontsentratsiooni vereplasmas ja seega bupropiooni kliinilist efektiivsust ja ohutust), tsitalopraam, mianseriin, mirtasapiin, nefasodoon (vt ka osa „Erilist ettevaatust nõudev koosmanustamine“), paroksetiin, trasodoon, sertraliin ja tritsüklilised antidepressandid (nt imipramiin, amitriptüliin, nortriptüliin, klomipramiin)

### Antiemeetikumid

Aprepitant

### Epilepsiavastased ained

Klobasaam (teadete kohaselt võib klobasaam samaaegselt suurendada karbamasepiini ja selle metaboliitide kontsentratsiooni vereplasmas), klonasepaam, diasepaam, etosuksimiid, felbamaat, lamotrigiin, eslikarbasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, primidoon, tiagabiin, topiramaat, valproehape, zonisamiid

On teatatud, et karbamasepiin võib nii suurendada kui ka vähendada fenütoiini kontsentratsiooni vereplasmas.

### Antikoagulandid

Suukaudsed antikoagulandid nagu varfariin, fenprokumoon, dikumarool, atsenokumarool, rivaroksabaan, dabigatran, apiksabaan ja edoksabaan

### Seenevastased ained

Itrakonasool, vorikonasool (vastunäidustatud, vt lõik 4.3)

### Antipsühhootikumid

Klosapiin, haloperidool, bromperidool, olansapiin, kvetiapiin, risperidoon, sertindool, ziprasidoon, aripiprasool, paliperidoon

### Viirusevastased ained

Proteaasi inhibiitorid HIV-raviks (nt indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir), mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt nevirapiin)

### Anksiolüütikumid

Alprasolaam, midasolaam

### Bronhodilataatorid, astmavastased ained

Teofülliin

### Kardiovaskulaarsed ained

Kaltsiumikanali blokaatorid (dihüdropüridiinid), nt felodipiin, digoksiin, ivabradiin

### Kortikosteroidid

Nt prednisoloon, deksametasoon (karbamasepiin suurendab kortikosteroidide metabolismi määra; karbamasepiin võib põhjustada deksametasooni supressiooni testi valetulemusi)

### Ereksioonihäirete korral kasutatavad ained

Tadalafiil

### Immuunsupressandid

Tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus

### Tsütostaatikumid

Nt imatiniib, irinotekaan, metotreksaat, paklitakseel, teniposiid, tsüklofosfamiid, lapatiniib, temsiroliimus

### Muud

- Rasestumisvastased vahendid ja ravimid, mis sisaldavad östrogeeni ja/või progesterooni (vt ka teavet osas „Erilist ettevaatust nõudev koosmanustamine“)
- Statiinid
- Kilpnäärme ravimid

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

#### Epilepsiavastaste ravimitega seotud üldine risk

Eriarst peab kõikidele epilepsiavastast ravi saavatele rasestumisvõimelistele naistele, eriti rasedust plaanivatele naistele ja rasedatele selgitama epilepsiahoogude ja epilepsiavastase ravi võimalikke riske.

Peab vältima epilepsiavastase ravi järsku katkestamist, sest see võib põhjustada epilepsiahooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed emale ja lootele.

Rasedate epilepsia ravis tuleb võimalusel eelistada monoravi, sest mitmikravi võib olla seotud kaasasündinud väärendite suurema riskiga kui monoravi, sõltuvalt kasutatavast ravimist.

#### Karbamasepiiniga seotud riskid

CARBALEX läbib inimese platsentat. Sünnieelne kokkupuude karbamasepiiniga võib suurendada kaasasündinud väärendite ja muude arenguhäirete riski. Inimestel on sünnieelset kokkupuudet karbamasepiiniga seostatud tõsiste väärendite 2...3 korda suurema esinemissagedusega kui üldpopulatsioonis, kus nende sagedus on 2%...3%. Raseduse ajal karbamasepiini manustanud naiste lastel on kirjeldatud väärenditena neuraalitoru defekte (*spina bifida*), kraniofatsiaalseid defekte, nt huule-/suulaelõhe, südame-veresoonkonna väärendeid, hüpospaadiat, sõrmede hüpoplaasiat ja eri organsüsteemide teisi anomaaliaid. Selliste väärendite suhtes on soovitatav sünnieelne erijälgimine. Epilepsiaga naistel, keda on raseduse ajal ravitud karbamasepiiniga ainuravimina või osana mitmikravist, on teatatud laste närvisüsteemi arenguhäiretest. Looteas karbamasepiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arenguhäirete riski uuringute tulemused on vastuolulised ja riski ei saa välistada.

Rasestumisvõimelisi naisi ei tohi karbamasepiiniga ravida, v.a juhul, kui pärast teiste sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist otsustatakse, et saadav kasu ületab riske. Naisi tuleb täielikult teavitada karbamasepiini rasedusaegse manustamise riskidest ja nad peavad neist täielikult aru saama. On tõendeid, et karbamasepiini manustamisega seotud väärendite risk võib sõltuda annusest. Kui riskide ja kasulikkuse hoolika hindamise alusel teised ravivõimalused ei sobi ning jätkatakse ravi karbamasepiiniga, peab see olema monoravi väikseima toimiva annusega, jälgides ravimi kontsentratsiooni vereplasmas. Kontsentratsiooni vereplasmas võib hoida terapeutilise vahemiku 4...12 µg/ml alumises osas eeldusel, et epilepsiahood püsivad kontrolli all.

Mõne epilepsiavastase ravimiga, nt karbamasepiiniga seoses on teatatud folaadisalduse vähenemisest seerumis. Folaadivaegus võib ravitavate epilepsiaga naiste järglastel soodustada sünnidefektide esinemissageduse suurenemist. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav manustada täiendavalt foolhapet. Hüübimishäirete vältimiseks vastsündinul on samuti soovitatav manustada K<sub>1</sub>-vitamiini raseduse viimastel nädalatel naisele ja pärast sündi ka vastsündinule.

Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist igati üritada üleminekut muule sobivale ravile. Kui naine rasestub ravi ajal karbamasepiiniga, tuleb ta suunata eriarsti juurde et uuesti hinnata ravi karbamasepiiniga kaaluda teisi ravivõimalusi.

### Imetamine

Karbamasepiin ja selle aktiivne metaboliit erituvad rinnapiima kontsentratsioonides, mis on ligikaudu 25%...60% kontsentratsioonist ema vereplasmas.

Seetõttu ei ole rinnapiimaga toitmine ravi ajal karbamasepiiniga vastunäidustatud. Sarnaselt kõikide ravimitega tuleb siiski kaaluda imetamisest saadavat kasu ja imikul harva tekkiva kõrvaltoime riski.

Rinnapiimas sisalduv karbamasepiin võib põhjustada vastsündinul nõrga imemisrefleksi kesknärvisüsteemi pärssiva toime tõttu. Imetamine tuleb katkestada, kui imikul on väike kaaluivue, sedatsioon või allergilised nahareaktsioonid.

Karbamasepiinist aeglase ärajätmise saavutamiseks vastsündinutel tuleb rinnapiimaga toitmine lõpetada aeglaselt.

Mõnel juhul on teatatud kolestaatilise hepatiidi juhtudest vastsündinutel, kes on prenataalselt ja/või rinnapiimaga toitmise ajal kokku puutunud karbamasepiiniga. Seetõttu tuleb karbamasepiiniga ravitud emade rinnapiimaga toidetavaid imikuid hoolikalt jälgida maksa ja sapiteede kõrvaltoimete suhtes.

#### Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi ei tohi karbamasepiiniga ravida, v.a juhul, kui pärast teiste sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist otsustatakse, et saadav kasu ületab riske. Naisi tuleb täielikult teavitada karbamasepiini rasedusaegse manustamise riskidest ja nad peavad neist täielikult aru saama ning seega mõistma raseduse kavandamise tähtsust. Alustades rasestumisvõimeliste naiste ravi karbamasepiiniga on mõistlik teha rasedust välistav uuring.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kaks nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib karbamasepiin põhjustada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite toime puudumist (vt lõik 4.5), mistõttu tuleb rasestumisvõimeliste naistele soovitada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamist. Peab kasutama vähemalt üht efektiivset rasestumisvastast vahendit (nt emakasisene vahend) või kaht teineteist täiendavat rasestumisvastast vahendit, k.a barjäärimeetod. Igal üksikjuhul tuleb rasestumisvastase vahendi valimisel hinnata individuaalseid asjaolusid, kaasates patsiendi arutellu.

#### Fertiilsus

Väga harva on teatatud meeste viljakuse vähenemisest ja/või spermatogeneesi häiretest, põhjuslikku seost ei ole leitud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiendi reaktsioonivõimet võib kahjustada haigusseisund, mis põhjustab karbamasepiinist tingitud krambihoo ja kõrvaltoimeid, k.a pööratud tunnet, uimasust, ataksiat, kahelinägemist, akommodatsioonihäireid ja nägemise hägustumist, eriti ravi varases staadiumis või seoses annuse kohandamisega, suuremates annustes või koos alkoholitarbimisega. Patsiendid peavad seetõttu olema sõiduki juhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlikud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed on üldiselt annusest sõltuvad ja tekivad eriti ravi alguses ja/või eakamatel; need taanduvad tavaliselt spontaanselt mõne päeva jooksul või pärast ajutist annuse vähendamist: pööratud tunne, peavalu, ataksia, unisus, väsimus, kahelinägemine, iiveldus ja oksendamine, samuti allergilised nahareaktsioonid.

Kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete teke võib viidata suhtelisele üleannustamisele või kontsentratsiooni olulisele kõikumisele vereplasmas. Sellistel juhtudel on soovitatav jälgida kontsentratsiooni vereplasmas.

#### b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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)

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistermin
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Inimese herpesviirus-6 infektsiooni reaktiveerumine

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Eelistermin</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukopeenia <sup>1)</sup>
	Sage	Trombotsütopeenia, eosinofiilia
	Harv	Leukotsütoos, lümfadenopaatia, foolhappe defitsiit
	Väga harv	Vere düskraasia <sup>2)</sup> , nt agranulotsütoos, aplastiline aneemia, pantsütopeenia ja muud aneemiad (hemolüütiline, megaloblastiline), mitteregeneratiivne aneemia, retikulotsütoos
	Teadmata	Luuüdi depressioon
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid <sup>3)</sup>
	Väga harv	Äge allergia või anafülaktiline reaktsioon, angioödem
	Teadmata	Ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Sage	Ödem, vedelikupeetus, kehakaalu suurenemine, hüponatreemia <sup>4)</sup>
	Väga harv	Galaktorröa, günekomastia
	Teadmata	Foolhappe ja B <sub>12</sub> vitamiini kontsentratsioon vereplasmas on vähenenud, homotsüsteiini sisaldus vereplasmas suurenenud
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga harv	Äge intermiteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, naha hilisporfüüria
	Teadmata	Hüperammoneemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Harv	(nägemise või kuulmise) hallutsinatsioonid, depressioon, agressioon, anoreksia, rahutus, agitatsioon, segasus
	Väga harv	Latentse psühhooosi aktiveerumine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Pööratustunne, ataksia, unisus
	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Tahtmatud liigutused, nt asteriksid, düstoonia, lihastõmbused, tikid, nüstagm
	Harv	Liigutamishäired, nt orofatsiaalne düskineesia, silmade liigutamise häired, kõnehäired (düsartria, segane kõne), koreoatetoos, neuropaatia, perifeerne paresteesia ja parees
	Väga harv	Düsgeusia, maliigne neuroleptiline sündroom, aseptiline meningiit koos müokloonuse ja perifeerse eosinofiiliaga
	Teadmata	Sedatsioon, mäluhäired, hulgiskleroosi ägenemine
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Mööduvad nägemishäired, nt akommodatsioonihäired, diploopia, nägemise hägustumine
	Väga harv	Läätsede hägusus, konjunktiviit, retinopaatia, silmasisese rõhu tõus
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Väga harv	Kuulmishäired, nt tinnitus, hüperakuusia, hüpoakuusia ja muutunud helitaju
<i>Südame häired</i>	Harv	Erutusjuhte häired

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistermin
	Väga harv	Bradükardia, arütmiaid, atrioventrikulaarne blokaad <sup>5)</sup> , südamepuudulikkus, südame isheemiatõve ägenemine
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Hüpertensioon, hüpotensioon
	Väga harv	Tsirkulatoorne kollaps, trombemboolia (nt kopsuemboolia), tromboflebiit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga harv	Kopsude ülitundlikkusreaktsioonid <sup>6)</sup>
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus ja oksendamine
	Sage	Isutus, suukuivus
	Aeg-ajalt	Diarröa, konstipatsioon
	Harv	Kõhuvalu
	Väga harv	Stomatiit, gingiviit, glossiit, pankreatiit
	Teadmata	Koliit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	$\gamma$ -GT sisalduse suurenemine <sup>7)</sup>
	Sage	Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Maksa transaminaaside sisalduse suurenemine
	Harv	Hepatiit <sup>8)</sup> , kollatõbi, sapijuha kadumise sündroom
	Väga harv	Granulomatoosne hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Väga sage	Allergiline dermatiit, urtikaaria <sup>9)</sup>
	Aeg-ajalt	Eksfoliativne dermatiit, erütroderma
	Harv	Süsteemne söötraig, sügelus
	Väga harv	Rasked nahakõrvaltoimed: Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>10)</sup> , toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), valgustundlikkusreaktsioon, eksudatiivne multiformne ja nodoosne erüteem, pigmentatsiooni muutused, purpur, akne, hüperhidroos, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, alopeetsia, hirsutism
	Teadmata	Lihhenoidne keratoos, onühhomadees
		Harv
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Väga harv	Luukoe ainevahetushäired, kaltsiumi sisalduse vähenemine vereplasmas ja 25-hüdroksükolekaltsiferooli sisalduse vähenemine veres <sup>11)</sup> , artralgia, müalgia, lihasspasmid
	Teadmata	Luumurrud
		Väga harv
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Väga harv	Seksuaalne düsfunktsioon, nt impotentsus, libiido vähenemine, meeste viljakuse kahjustus, ebanormaalne spermatogenees (vähenenud spermatoosidide arvu ja/või liikuvusega).
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Väsimus
<i>Uuringud</i>	Väga sage	$\gamma$ -GT sisalduse suurenemine <sup>7)</sup>
	Sage	Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Maksa transaminaaside sisalduse suurenemine



MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistermin
	Väga harv	Hüpagammaglobulineemia, prolaktiini sisalduse suurenemine seerumis, kilpnääret stimuleeriva hormooni ebanormaalne sisaldus veres, kaltsiumi sisalduse vähenemine vereplasmas ja 25-hüdroksükolekaltsiferooli sisalduse vähenemine veres, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemine
	Teadmata	Vähenenud luutihedus, foolhappe ja B <sub>12</sub> vitamiini sisalduse vähenemine, homotsüsteiini sisalduse suurenemine
<i>Vigastused, mürgitused ja protseduuriga seotud tüsistused</i>	Teadmata	Kukkumisel <sup>12)</sup>

1) Kirjanduse andmetel tekib healoomuline leukopeenia ajutiselt ligikaudu 10% juhtudest ja on püsiv 2%.

2) Mõnikord eluohtlik

3) Ülitundlikkusreaktsioonid on hilinenud ja mõjutavad mitmeid organsüsteeme, millega kaasneb palavik, lööve, vaskuliit, lümfadenopaatia, pseudolümfoom, liigesevalu (artralgia), leukopeenia, eosinofiilia, maksa ja põrna suurenemine või kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorseses uuringutes ja sapijuha kadumise sündroom (maksasiseste sapijuhade hävimine ja kadumine) erinevates kombinatsioonides. Mõjutatud võivad olla ka teised elundid, nt kops, neer, kõhunääre, südamelihase ja käärsool.

4) Hüponatreemiaga kaasneb vere osmolaalsuse vähenemine antidiureetilise hormooni (ADH) laadse toime tõttu, mis üksikjuhtudel põhjustab veemürgistuse, millega kaasneb letargia, oksendamine, peavalu, segasusseisund, neuroloogilised häired.

5) Üksikjuhtudel minestuse ja hüpotensiooni või hüpertensiooniga

6) Kaasneb palavik, düspnoe, pneumoniit või kopsupõletik (alveoliit)

7) Maksaensüümide induktsiooni tõttu – tavaliselt ilma kliinilise tähtsusega

8) Kolestaatiline, hepatotsellulaarne või segatüüpi

9) Mõnikord raske

10) Teatatud harvaesinevatest juhtudest mõnes Aasia riigis (vt lõik 4.4).

11) See võib põhjustada osteomalaatsiat/osteoporoosi

12) Seotud ataksia, pööratustunde, unisuse, hüpotensiooni, segasusseisundi, sedatsiooniga (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Iga mürgistuse hindamisel tuleb arvesse võtta võimalust, et manustatud on mitut ravimit, näiteks enesetapukavatsusega.

Karbamasepiini üleannustamisest on teatatud ainult väga suurte annuste (4...20 g) puhul. Neil teatatud juhtudel olid kontsentratsioonid vereplasmas alati üle 20 µg/ml. Kontsentratsioon vereplasmas 38 µg/ml ei osutunud patsiendile surmavaks. Kirjanduses on kirjeldatud karbamasepiini üleannustamise surmajuhtumeid.

#### Sümptomid

Üleannustamise nähud ja sümptomid hõlmavad tavaliselt kesknärvisüsteemi, kardiovaskulaarsüsteemi ja hingamisteid.

### Kesknärvisüsteem

Kesknärvisüsteemi depressioon, desorientatsioon, teadvuse hägunesimine, agitatsioon, hallutsinatsioonid, kooma; ähmane nägemine, segane kõne, düsartria, nüstagm, treemor, ataksia, düskineesia, alguses hüperrefleksia, hiljem hüporefleksia; krambid, psühhomotoorsed häired, müokloonus, hüpotermia, müdriaas.

### Kardiovaskulaarsüsteem

Tahhükardia, vererõhu kõikumine, arütmia, erutusjuhte häired koos QRS-kompleksi laienemisega elektrokardiogrammis; minestus.

### Hingamiseldkond

Hingamisdepressioon, kopsuturse.

### Seedetrakt

Oksendamine, mao tühjenemise hilinimine, soole motoorika vähenemine.

### Neerutalitlus

Uriinipeetus, oliguuria või anuuria; vedelikupeetus, veemürgitus karbamasepiini ADH-sarnase toime tõttu.

### Laboratoorsed leiud

Hüponatreemia, võimalikud on metaboolne atsidoos ja hüperglükeemia, lihaste kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine.

### Ravi

Karbamasepiini üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot.

Sümptomite ravi pärast üleannustamist varieerub sõltuvalt patsiendi seisundist. See hõlmab haiglaravi ja kontsentratsiooni mõõtmist vereplasmas, et kinnitada karbamasepiini mürgitust ja määrata üleannustamise ulatus. Maoloputust võib vajadusel teha niipea kui võimalik pärast allaneelamist koos aktiivsõe manustamisega. Mao hiline tühjenemine võib põhjustada imendumise hilinemist ja seega taastumisfaasis retsidiivi.

Näidustatud võib olla toetav ravi intensiivravi osakonnas koos südametegevuse jälgimise ja elektrolüütide tasakaalu hoolika korrigeerimisega.

### Erisoovitused

- Hüpotensioon: dopamiini või dobutamiini manustamine intravenoosselt.
- Südame rütmihäired: individuaalne ravi.
- Krambid: bensodiasepiinide (nt diasepaam) või teiste krambivastaste ainete, nt fenobarbitaali (ainult ettevaatusega, sest hingamisdepressiooni risk suureneb täiendavalt) või paraldehüüdi manustamine.
- Hüponatreemia (veemürgitus): vedeliku piiramine ja 0,9% NaCl aeglane, ettevaatlik infusioon intravenoosselt.
- Need meetmed võivad olla kasulikud ajukahjustuste ärahoidmisel.
- Hemoperfusioon aktiivsõega on osutunud soovitavaks.
- Suurenenud diureesi, hemodialüüsi ja peritoneaaldialüüsi peetakse ebaefektiivseks karbamasepiini valkudega ulatusliku seondumise tõttu.
- Imendumise hilinemise tõttu tuleb oodata sümptomite võimalikku retsidiivi või halvenemist 2. ja 3. päeval pärast üleannustamist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, ATC kood: N03AF01

### Toimemehhanism

Karbamasepiinil on peamiselt krambivastane toime, lisaks teatud antikolinergilised, sedatiivsed, neurotroopsed, psühhotroopsed ja depressioonivastased omadused, samuti tsentraalse antidiureetiline toime.

Karbamasepiin blokeerib arvatavasti c-AMP vahendatud kaltsiumi sissevoolu, mis on seostatud transmitteri vabanemisega, ja on teadaolevalt adenosini retseptori antagonist. Mõlemad neist omadustest võivad põhjustada epilepsiavastase toime. Loomkatsed näitasid, et karbamasepiinil on hipokampuse aktiivsust pärssiv toime ja see pärssib ka toonilis-klooniliste krambihoogudega seotud retikulotaalamuse ja talamokortikaalseid radu. Karbamasepiini hea efektiivsus epilepsia erinevate vormide puhul väljendub ka soodsas mõjus kaasnevatele psühhiaatrilistele muutustele (meeleolu parandav toime).

Epilepsiavastastel ravimitel on membraani stabiliseerivad omadused, mis on osutunud kasulikuks neurogeense valu leevendamisel, eriti kui neil on lõikav või torkiv komponent, nagu kolmiknärv neuralgia korral. Karbamasepiin on kolmiknärv neuralgia ägedas staadiumis valikravim.

Kuigi glutamaadi vabanemise vähenemine ja neuronaalsete membraanide stabiliseerumine näib olevat vastutav epilepsiavastaste toimete eest, võib dopamiini ja noradrenaliini konversiooni inhibeeriv toime olla vastutav karbamasepiini maaniavastaste omaduste eest.

Lisaks on karbamasepiin osutunud tõhusaks alkoholi võõrutusnähtude ravis.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Juhuslikustatud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs, mis hõlmas 11 epilepsiavastast ravimit (kokku 199 uuringut, milles osales 27863 patsienti ravimirühmades ja 16029 patsienti said platseebot), mida kasutati epilepsia, psühhiaatriliste häirete (k.a bipolaarne häire, skisofreenia ja ärevus) või muude häirete (k.a neuropaatiline valu) ravis, on näidanud, et epilepsia ravi saavatel patsientidel on suurem suitsidaalsusrisk (suitsiidimõtted ja -käitumine) võrreldes platseeboga. Juhud jagunesid ühtlaselt kõigi uuritud ravimite vahel ja ilmsesid 2...24. ravinädala vahel. Suitsiidimõtete ja -käitumise risk epilepsiaravi saavatel patsientidel oli hinnanguliselt 0,43%, mis on peaaegu kaks korda kõrgem kui platseeborühmas (0,24%) ja vastab 2 täiendavale juhtumile 1000 patsiendi kohta epilepsiavastaste ravimite rühmas võrreldes platseeborühmaga.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Muutmata toimeaine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse sõltuvalt ravimvormist ligikaudu 12 tunni (4...24 tunni) pärast. Erinevate ravimvormide puhul ei ole toimeaine imendunud koguses kliiniliselt olulisi erinevusi.

Karbamasepiini tasakaalukontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1...2 nädala jooksul, olenevalt karbamasepiini võimalikust autoinduktsioonist ja teiste ensüüme indutseerivate ainete poolt põhjustatud heteroinduktsioonist. Lisaks sõltuvad need ravieelsest staatusest, annusest ja ravi kestusest.

Karbamasepiini biosaadavus erinevates suukaudsetes ravimvormides on vahemikus 85%...100% ja söömine seda ei mõjuta.

Toit ei mõjuta toimeainet prolungeeritult vabastavat toimet. Soovi korral võib CARBALEX RETARD'i tablette lahustada vedelikes (vesi, tee, apelsinimahla, piim) ilma nende toimeainet prolungeeritult vabastavat toimet kaotamata.

Greibimahla suurendab oluliselt karbamasepiini biosaadavust, pärssides CYP-450 IIIA4 ensüüme sooleseinas ja maksas (vt lõik 4.5).

Seoses terapeutiliste ja toksiliste kontsentratsioonidega vereplasmas on kirjanduses teatatud, et krambihoogudest vabanemine saavutatakse enamasti kontsentratsiooniga vereplasmas 4...12 µg/ml. Kontsentratsioonid vereplasmas üle 20 µg/ml on viinud kliinilise pildi halvenemiseni. Kolmiknärv neuralgia korral valu leevendamine saavutatakse kontsentratsioonidel vereplasmas 5...18 µg/ml. Kõrvaltoimed hakkavad ilmnema kontsentratsioonidel vereplasmas üle 8...9 µg/ml.

### Jaotumine

Karbamasepiini seonduvus vereplasmas on 70%...80%. Muutumatu toimeaine kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus ja süljes kujutab endast seondumata fraktsiooni vereplasmas ja moodustab 20%...30% kogu kontsentratsioonist vereplasmas.

Kontsentratsioon rinnapiimas on 25%...60% kogu kontsentratsioonist vereplasmas. Karbamasepiin läbib platsentaarbarjääri. Näiv jaotusruumala on 0,8...1,9 l/kg.

### Biotransformatsioon

Karbamasepiin metaboliseerub ainult maksas peamiselt mitmeastmelise oksüdatsiooni teel (epoksiidi metabolism); ainult karbamasepiin-10,11-epoksiidi metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne. See metaboliit võib moodustada kuni 30% algselt manustatud toimeainest ja muundub peaaegu täielikult inaktiivseks 10,11-transdioli derivaadiks ja selle glükuroniidideks. Pärast karbamasepiini ühekordset suukaudset annust eritub uriiniga ligikaudu 30% epoksiidi lagunemisraja lõpp-produktina.

Teine teadaolev metaboliit on 9-hüdroksümetüül-10-karbamoüülakridaan; muud metaboolsed rajad viivad mitmete monohüdroksüülitud aineteni ja UGT2B7 kaudu karbamasepiin-N-glükuroniidini. Lastel võib toimeaine suhteliselt kiire metabolism nõuda suuremaid karbamasepiini annuseid (mg/kg kehamaasi kohta), et säilitada terapeutiline kontsentratsioon.

### Eritumine

Ühekordsel manustamisel on karbamasepiini poolväärtusaeg vereplasmas suhteliselt pikk (25...65 tundi); pärast korduvat manustamist eritub see metabolismi automaatse induksiooni tõttu palju kiiremini (12...17 tundi).

Patsientidel, kes manustasid samaaegselt teisi ensüümide indutseerijaid, nt fenütoiini või fenobarbitaali, oli keskmine poolväärtusaeg 9...10 tundi.

Pärast 400 mg karbamasepiini ühekordse annuse manustamist eritub suur osa (ligikaudu 70%) uriiniga (ligikaudu 1%...2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu kujul, ülejäänud mitmesuguste metaboliitidena); väiksem osa (ligikaudu 30%) eritub väljaheitega.

### Erirühmad

#### Lapsed

Karbamasepiini kiirema eritumise tõttu võivad lapsed vajada suuremaid annuseid (mg/kg).

#### Eakad

Puuduvad tõendid karbamasepiini farmakokineetika muutumise kohta eakatel.

#### Maksa- ja neerukahjustus

Puuduvad andmed karbamasepiini farmakokineetika kohta maksa- ja/või neerutalitluse kahjustusega patsientidel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Mutageensus

*In vitro* ja *in vivo* mutageensusuuringud karbamasepiiniga ei näidanud mutageenset potentsiaali.

### Kantserogeensus

Rottidel, kellele manustati kuni 250 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas üle 2 aasta, suurenes (nagu ka teiste maksaensüümide indutseerivate ainete puhul) hepatoomide ja munandite healoomuliste adenoomide esinemissagedus. Siiski puuduvad tõendid selle kohta, et see tähelepanek on oluline karbamasepiini terapeutilisel kasutamisel inimestel.

### Teratogeensus

Loomkatsetes oli karbamasepiinil suhteliselt madal teratogeenne potentsiaal: närilistel vähenes sünnikaal ja elundite mass, samuti täheldati mittetäielikku luustumist ja isoleeritud suulaelõhesid pärast inimese ööpäevast raviannust kehakaalu alusel 10...25 korda ületavate annuste manustamist emasloomadele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoos  
Maisitärklis  
Želatiin  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

48 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Säilitada originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

50 tabletti blisterpakendis (PVC-Alu).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach  
Austria

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

CARBALEX 200 mg tabletid: 391302  
CARBALEX 400 mg tabletid: 391202

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2002  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. oktoober 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2022