

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRILEPTAL, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
TRILEPTAL, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
TRILEPTAL, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg, 300 mg või 600 mg okskarbasepiini.
INN. Oxcarbazepinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

150 mg: kahvatu hallikas-roheline, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett, mõlemalt poolt poolitusjoonega. Ühele poole on pressitud „T/D“ ja teisele poole „C/G“.

300 mg: kollane, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett, mõlemalt poolt poolitusjoonega. Ühele poole on pressitud „TE/TE“ ja teisele poole „CG/CG“.

600 mg: kahvatu-roosa, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett, mõlemalt poolt poolitusjoonega. Ühele poole on pressitud „TF/TF“ ja teisele poole „CG/CG“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED OMADUSED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

Märkus. Trileptal on näidustatud esimese rea epilepsiavastase ravimina monoteerapiana või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega. Trileptal on näidustatud juhul, kui ravi teiste epilepsiavastaste ravimitega ei ole tulemuslik.

Trileptal'i kasutatakse partsiaalsete epilepsiahoogude (lihtsad või kompleksed ja partsiaalsed sekundaarse generalisatsiooniga krampid) ja generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Trileptal'i võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega. Mõlemal juhul tuleb ravi alustada kliiniliselt toimiva ööpäevase annusega jagatuna kaheks võtmiskorraks (vt lõik 5.1). Vajadusel võib annust järk-järgult suurendada. Kui Trileptal'iga asendatakse mõnda teist epilepsiavastast ravimit, tuleb Trileptal-ravi alustamisel asendatava ravimi annust vähendada järk-järgult. Kombinatsioonis teis(t)e epilepsiavastas(t)e ravimi(te)ga suureneb üldine epilepsiavastase ravimi kogus, mistõttu võib osutuda vajalikuks vähendada teis(t)e ravimi(te) annust ja/või suurendada Trileptal'i annust aeglasemalt (vt lõik 4.5).

Trileptal'i võib võtta koos söögiga või ilma.

Tablettidel on poolitusjoon ning neid võib neelamise kergendamiseks poolitada.

Ravimi terapeutiline jälgimine

Okskarbasepiini terapeutiline toime avaldub peamiselt tema aktiivse metaboliidi 10-monohüdroksüderivaat (MHD) kaudu (vt lõik 5).

Okskarbasepiini või MHD plasmakontsentratsiooni jälgimine ei ole tavaliselt põhjendatud. Sellele vaatamata võib Trileptal-ravi ajal kaaluda MHD plasmakontsentratsiooni jälgimist, et välistada sobimatust või ka situatsioonides, kus on oodata muutusi MHD kliirensis, sealhulgas:

- neerufunktsiooni muutus (vt lõik „Neerupuudulikkus“)
- rasedus (vt lõigud 4.6 ja 5)
- samaaegne kasutamine maksaensüüme indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5)

Kui tekib mõni neist olukordadest, siis Trileptal'i annust tuleb kohandada nii (põhineb plasmakontsentratsiooni mõõtmisel 2-4 tunni jooksul peale annustamist), et maksimaalne MHD plasmakontsentratsioon ei ületaks 35 mg/l.

Täiskasvanud.

Monoteraapia

Soovitatav algannus

Soovitatav algannus on 600 mg (8...10 mg/kg) ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks.

Säilitusannus

Terapeutiline toime saabub 600...2400 mg manustamisel ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada maksimaalselt 600 mg kaupa nädalase intervalliga kuni soovitud toime saabumiseni.

Monoteraapia kontrollitud uuringud antiepileptilist ravi mittesaavatel patsientidel näitasid, et efektiivseks annuseks on 1200 mg ööpäevas; üleminekul teistelt epilepsiavastastelt ravimitelt Trileptal-monoteraapiale ravile raskesti alluvate patsientide puhul oli efektiivseks annuseks 2400 mg.

Maksimaalne soovitatav annus

Haigla tingimustes on ööpäevast annust suurendatud 2400 mg-ni 48 tunni jooksul.

Kombineeritud ravi

Soovitatav algannus

Soovitatav algannus on 600 mg (8...10 mg/kg) ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks.

Säilitusannus

Terapeutiline toime saabub 600...2400 mg manustamisel ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada maksimaalselt 600 mg kaupa nädalase intervalliga kuni soovitud toime saabumiseni.

Maksimaalne soovitatav annus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kombineeritud ravi puhul efektiivsed annused vahemikus 600...2400 mg ööpäevas, kuigi enamik patsiente ei talunud 2400 mg ööpäevas ilma teise antiepileptilise ravimi annuse vähendamiseta peamiselt kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete tõttu.

Järjepidevad uuringud 2400 mg ületavate ööpäevaste annustega puuduvad.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel häiritud neerufunktsiooniga patsientidel on vajalik annuse kohandamine (vt *Neerupuudulikkusega patsiendid*). Hüponatreemia riskiga patsiendid: vt lõik 4.4.

Lapsed

Soovitatav algannus

Monoteraapia või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega on algannuseks 8...10 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks.

Säilitusannus

Kombinatsioonravis on säilitusannuse eesmärgiks 30...46 mg/kg ööpäevas ning see tuleb saavutada kahe nädala jooksul.

Kombinatsioonravi uuringutes on terapeutiline toime saavutatud keskmise säilitusannusega ligikaudu 30 mg/kg ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav annus

Vajadusel võib ööpäevast algannust suurendada maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas kaupa nädalase intervalliga maksimaalselt kuni 46 mg/kg/ööpäevas kuni soovitud toime saabumiseni (vt lõik 5.2). Trileptal on soovitatav lastele alates 6. eluaastast. Ohutust ja efektiivsust on hinnatud kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmas ligikaudu 230 last vanuses 1 elukuust kuni 6 aastani. Trileptal ei ole soovitatav lastele vanuses alla 6 eluaasta, sest selle ohutus ja efektiivsus ei ole piisavalt tõestatud. Kõik annustamissoovitused (täiskasvanud, eakad ja lapsed) põhinevad annustele, mis on uuritud kõigile vanusegruppidele kliinilistes uuringutes. Vajadusel võib siiski kasutada madalamaid annuseid.

Eakad (üle 65 aasta)

Eakatele puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused, sest terapeutiline annus tuleb kohandada individuaalselt. Neerupuudulikkusega eakatel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) on annuse kohandamine soovitatav (vt ka „Neerupuudulikkus“).

Hüponatreemia riskiga patsientidel on vajalik naatriumitaseme hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Ülaltoodud annustamissoovitused põhinevad kõiki vanusegruppe käsitlevates kliinilistes uuringutes kasutatud annustel. Siiski võib mõnikord tekkida vajadus kasutada ravi alguses väiksemaid annuseid.

Maksapuudulikkus

Kerge ja mõõduka maksapuudulikkuse korral ei ole annuse muutmine vajalik. Trileptal'i kasutamist raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, seega on raske maksapuudulikkusega patsientide puhul vajalik ettevaatus (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleks Trileptal-ravi alustada soovitatust poole väiksema annusega (300 mg ööpäevas) ja annust aeglaselt suurendada soovitud toime saabumiseni (vt lõik 5.2).

Annuse järk-järgulisel suurendamisel tuleb neerupuudulikkusega patsiente hoolikamalt jälgida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud I tüüpi (varajast tüüpi) ülitundlikkusreaktsioonidest, kaasa arvatud lööve, sügelus, urtikaaria, angioödeem ja anafülaksia. Trileptal'i esmakordselt või korduvalt saanud patsientidel on teatatud anafülaksiast ja angioödeemist, mis haaras kõripiirkonna, huuled ning silmalaud. Kui patsiendil tekivad Trileptal-ravi ajal sellised reaktsioonid, siis tuleb ravi katkestada ning alustada alternatiivset ravi.

Patsiente, kellel esineb ülitundlikkus karbamasepiini suhtes, tuleb informeerida sellest, et umbes 25...30%-l neist võib esineda ülitundlikkus okskarbasepiini suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ka nendel patsientidel, kes ei ole karbamasepiini suhtes ülitundlikud.

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad haarata naha, maksa, vere ja lümfisüsteemi või muud organid individuaalselt või süsteemse reaktsioonina. Ülitundlikkuse sümptomite tekkimisel tuleb Trileptal-ravi kohe lõpetada. Ravi katkestamisel ülitundlikkusreaktsiooni tõttu ei tohi ravi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid

Väga harva on seoses Trileptal'i kasutamisega teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, kaasa arvatud Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) ja multiformne erüteem. Tõsise nahareaktsiooniga patsiendid võivad vajada haiglaravi, kuna need seisundid võivad olla eluohtlikud ja väga harva lõppeda isegi surmaga. Neid juhtumeid esines nii lastel kui ka täiskasvanutel. Sümptomite ilmnemise alguseni kulub keskmiselt 19 päeva. Üksiku juhtudel on teatatud tõsise nahareaktsiooni taastekkimisest, kui Trileptal'i hakati uuesti kasutama. Kui patsiendil tekib Trileptal'i kasutamisel tõsine nahareaktsioon, tuleks kaaluda Trileptal-ravi lõpetamist ja teise antiepileptilise ravimi väljakirjutamist.

Üha rohkem on tõendeid erinevate HLA alleelide rolli kohta immunreaktsioonide tekkes vastava eelsoodumusega patsientidel.

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

Karbamasepiinravi saavate hanidel (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu patsientidel on täheldatud neil esineva HLA-B*1502 alleeli ja ägedate nahareaktsioonide, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja TEN, tekke riski vahel tugevat seost. Okskarbasepiini keemiline struktuur on sarnane karbamasepiiniga ja on võimalik, et okskarbasepiinravi saavate HLA-B*1502 kandlusega patsientidel on samuti oht SJS tekkeks. Hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu populatsioonis on HLA-B*1502 alleeli kandlus ligikaudu 10%. Enne karbamasepiiniga või keemiliselt sarnaste ühenditega ravi alustamist peavad alleeli esinemise riskigruppi kuuluvad patsiendid olema skriinitud. HLA-B*1502 kandlusega patsientidel võib okskarbasepiiniga ravi alustada kui eeldatav kasu on suurem kui riskist tulenev võimalik kahju.

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 esindatus testitud Euroopa, Aafrika ja Ladina-Ameerika rahvastikus ja jaapanlaste ja korealaste hulgas (<1%) on tähtsusetu.

Siin nimetatud alleeli sagedused näitavad määratletud elanikkonnas alleeli kandvate kromosoomide osakaalu, st patsientide osakaalu, kes kannavad alleelikoopiat vähemalt ühel kromosoomil kahest (s.o. "kandesagedus"), mis on ligikaudu kaks korda suurem alleeli esinemissagedusest. Seetõttu patsientide osakaal, kes võivad olla riskigrupis, on alleeli esinemissagedusest ligi kaks korda suurem.

HLA-A*3101 alleel Euroopa ja Jaapani populatsioonis

Osad tõendid viitavad, et HLA-A*3101 alleel on seotud suurenenud riskiga karbamasepiinist tingitud nahakõrvaltoimete, näiteks SJS, TEN, DRESS-sündroomi (ravimlööbe koos eosinofiiliaga), ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP) ja makulopapuloosse lööbe (vt lõik 4.8) tekkeks eurooplaste ja jaapanlaste seas.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus varieerub etniliste gruppide vahel ulatuslikult. Euroopa populatsioonides on selle alleeli esinemissagedus 2...5% ja jaapanlaste hulgas ligikaudu 10%.

HLA-A*3101 alleeli esinemine võib suurendada karbamasepiinist tingitud vähemtõsiste nahareaktsioonide esinemissagedust 5%-lt üldrahvastiku hulgas kuni 26%-le eurooplaste hulgas, kusjuures alleeli puudumine vähendab esinemissagedust 5%-lt 3,8%-le.

Selle alleeli sageduseks on hinnanguliselt vähem kui 5% enamusest Austraalia, Aasia, Aafrika ja Põhja-Ameerika elanikkonnast, mõningate eranditega vahemikus 5...12%. Sagedus üle 15% on hinnanguliselt mõnede Lõuna-Ameerika (Argentiina ja Brasiilia), Põhja-Ameerika (USA Navajo ja Sioux ja Mehhiko Sonora Seri) ja Lõuna-India (Tamili Nadu) etnilistes rühmades ning vahemikus 10...15% teiste sama regiooni etniliste rahvuste populatsioonides.

Siin nimetatud alleeli sagedused näitavad määratletud elanikkonnas alleeli kandvate kromosoomide osakaalu, st patsientide osakaalu, kes kannavad alleelikoopiat vähemalt ühel kromosoomil kahest (s.o.

"kandesagedus"), on ligikaudu kaks korda suurem alleeli esinemissagedusest. Seetõttu patsientide osakaal, kes võivad olla riskigrupis, on alleeli esinemissagedusest ligi kaks korda suurem.

Ebapiisavate andmete tõttu ei ole skriinimine HLA-A*3101 suhtes enne karbamasepiiniga või keemiliselt sarnaste ühenditega ravi alustamist nõutav.

Kui Euroopa või Jaapani päritolu patsientidel on teada HLA-A*3101 alleeli kandlus, võib karbamasepiiniga või keemiliselt sarnaste ühenditega ravi alustada kui eeldatav kasu on suurem kui riskist tulenev võimalik kahju.

Geneetilise skriinimise piirangud

Geneetilise skriinimise tulemused ei tohi kunagi asendada asjakohast kliinilist valvsust ja patsiendi ravi. Paljudel aasia patsientidel, kes on HLA-B*1502-positiivsed ja kes on saanud Trileptal-ravi, ei teki SJS/TEN ning mis tahes muudel erinevat etnilist päritolu HLA-B*1502-negatiivsetel patsientidel võib tekkida SJS/TEN. Samuti paljudel HLA-A*3101-positiivsetel patsientidel, kes on saanud Trileptal-ravi, ei teki SJS, TEN, DRESS, AGEP või makulopapuloosne lööve ning mis tahes muudel erinevat etnilist päritolu HLA-A*3101-negatiivsetel patsientidel võivad need rasked naha kõrvaltoimed ikkagi tekkida. Teiste võimalike tegurite rolli antiepileptiliste ravimite annuse, vastavuse, kaasuvate ravimite, haiguste ja dermatoloogilise monitoorimise kohta nende raskete naha kõrvaltoimete tekkes ja suremuses ei ole uuritud.

Teave tervishoiutöötajatele

Kui testitakse HLA-B*1502 alleeli olemasolu, siis on soovitatav kõrge resolutsiooniga "HLA-B*1502 genotüpiseerimine". Test on positiivne, kui leitakse kas üks või kaks HLA-B*1502 alleeli ja negatiivne, kui HLA-B*1502 alleeli ei leita. Samuti, kui testitakse HLA-A*3101 alleeli olemasolu, siis on soovitatav kõrge resolutsiooniga "HLA-A*3101 genotüpiseerimine". Test on positiivne, kui leitakse kas üks või kaks HLA-A*3101 alleeli ja negatiivne, kui HLA-A*3101 alleeli ei leita.

Krambihoogude süvenemine

Trileptal'iga on teatatud krambihoogude süvenemisest. Peamiselt on süvenemise risk lastel, kuid seda võib esineda ka täiskasvanutel. Krambihoogude süvenemise korral tuleb Trileptal ravi katkestada.

Hüponatreemia

Kuni 2,7%-l Trileptal-ravi saavatest patsientidest on esinenud tavaliselt asümptomaatiline, ravi muutmist mitte vajav naatriumi sisalduse langus seerumis alla 125 mmol/l. Kliinilistes uuringutes on seerumi naatriumisisaldus normaliseerunud ravimi annuse vähendamisel, ravi lõpetamisel või konservatiivse ravi rakendamisel, nt tarvitatava vedeliku vähendamisel. Enne Trileptal-ravi alustamist tuleb seerumi naatriumisisaldus määrata madala seerumi naatriumisisaldusega neerupuudulikkusega patsientidel (nt ADH sekretsiooni kõrvalekaldest tingitud sündroomid) ja seerumi naatriumisisaldust vähendavaid ravimeid (nt diureetikumid, desmopressiin) ning ka NSAID-e (nt. indometatsiin) tarvitavatel patsientidel. Seejärel tuleb seerumi naatriumisisaldus määrata umbes 2 nädala pärast ja edasi kord kuus kolme esimese ravikuu jooksul või vastavalt vajadusele. Seerumi naatriumisisalduse jälgimine on eriti vajalik vanemaealistel patsientidel. Samad ettevaatusabinõud on vajalikud, kui Trileptal-ravi ajal hakkab patsient võtma seerumi naatriumisisaldust vähendavaid ravimeid. Seerumi naatriumisisaldust tuleb kontrollida kõigi hüponatreemiale viitavate sümptomite ilmnemisel (vt lõik 4.8). Teistel patsientidel tuleks naatriumisisaldust kontrollida rutiinsete analüüside käigus. Kõigil südamepuudulikkusega patsientidel tuleb vedelikupeetuse avastamiseks regulaarselt jälgida kehakaalu. Tursete tekkimisel või südamepuudulikkuse süvenemisel tuleb kontrollida seerumi naatriumisisaldust. Hüponatreemia ilmnemisel tuleb piirata vedeliku tarbimist. Kuna okskarbasepiin võib väga harva mõjutada südame erutusjuhtesüsteemi, tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on anamneesis südame erutusjuhtehäired (atrioventrikulaarne blokaad, arütmia).

Hüpotüreoidism

Hüpotüreoidism on okskarbasepiini kõrvaltoime („teadmata“ sagedusega, vt lõik 4.8). Arvestades kilpnäärme hormoonide olulisust lapse sünnijärgses arengus, on soovitatav lastel kilpnäärme funktsiooni Tripleptal-ravi ajal jälgida.

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine: Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism okskarbasepiini saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude osas ning vajadusel rakendada sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et enesetapumõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Muud hoiatused

Maksafunktsioon

Väga harva on Trileptal-raviga teatatud hepatiidi tekkimisest, mis enamikel juhtudel on taandunud. Hepatiidi kahtlusel on soovitatav hinnata maksafunktsiooni ja kaaluda Trileptal-ravi lõpetamist. Raske maksapuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsioon

Neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsiente tuleb Trileptal'iga ravida ettevaatusega, eriti ravi algannuse määramisel ning annuse ülestiitrimisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hematoloogilised reaktsioonid

Väga harva on turuletulekujärgselt teatatud agranulotsütoosi, aplastilise aneemia ja pancytopenia juhtudest (vt lõik 4.8). Nende juhtude väikese arvu ning mitmete täiendavate tegurite (nt kaasnevad haigused, samaaegselt kasutatavad ravimid) tõttu ei ole otsest põhjuslikku seost kindlaks tehtud. Trileptal-ravi tuleb katkestada kui ilmnevad olulised luuüdi depressiooni tunnused.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Fertiilses eas naisi tuleb informeerida sellest, et Trileptal võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõik 4.5). Seetõttu on Trileptal-ravi ajal soovitatav kasutada täiendavaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Alkohol

Alkoholi tarvitamine Trileptal-ravi ajal võib suurendada ravimi sedatiivset toimet.

Ravi lõpetamine

Sarnaselt teistele epilepsiavastastele ravimitele tuleb Trileptal-ravi lõpetada järk-järgulise annuse vähendamise teel, et vähendada võimalikku krampide esinemise sagenemist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed.

Ensüümide indutseerimine

In vitro ja *in vivo* indutseerivad okskarbasepiin ja MHD vähesel määral ensüüme CYP450 3A4 ja CYP450 3A5, mis osalevad immuunosupressantide (nt tsüklosporiin, takroliimus), suukaudsete kontratseptiivsete ainete (vt allpool) ja teiste epilepsiavastaste ravimite (nt karbamasepiin) metabolismis, mille tulemusena langeb nende ravimite kontsentratsioon plasmas.

In vitro on okskarbasepiin ja MHD UDP-glükuronüültransferaasi nõrgad indutseerijad (mittespetsiifiline UGT-ensüüm uuring), mistõttu on *in vivo* selle ensüümiga konjugeerumise teel elimineeruvate ravimitega (nt valproehape, lamotrigiin) koostoime vähetõenäoline. Sellest hoolimata võib Trileptal'iga koosmanustamisel olla vajalik CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaasi vahendusel metaboliseeruvate ravimite annuse suurendamine. Trileptal-ravi lõpetamisel võib osutada vajalikuks nende ravimite annuse vähendamine.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Trileptal mõjustab nende kahte toimeianet - etinüülöstradiooli (EE) ja levonorgestreeli (LNG). EE ja LNG keskmised AUC väärtused langesid vastavalt 48...52% ja 32...52%. Trileptal'i samaaegne kasutamine võib muuta hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise ebaefektiivseks (vt lõik 4.4) ning täiendavalt tuleb kasutada usaldusväärset meetodit.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Pärast korduvat Trileptal'iga koosmanustamist langesid felodipiini AUC väärtused 28%. Seejuures jäid plasmakontsentratsioonid soovitud terapeutilisse vahemikku.

Samas põhjustas verapamiil 20%-lise MHD plasmakontsentratsiooni languse, kuigi seda langust ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Ensüümide inhibeerimine

Okskarbasepiin ja tema farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit (monohüdroksüderivaat, MHD) inhibeervad CYP450 2C19-t. Seetõttu võivad koostoimed esineda Trileptal'i suurte annuste manustamisel koos CYP450 2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega, nt fenobarbitaal, fenütoiin. Suurema kui 1200 mg Trileptal'i annuse manustamisel suurenes fenütoiini plasmakontsentratsioon kuni 40% võrra (vt allpool olevat kokkuvõtvat tabelit teiste epilepsiaavastaste ravimite kohta). Sellisel juhul võib olla vajalik fenütoiini annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Epilepsiaavastased ravimid

Kliinilistes uuringutes on hinnatud Trileptal'i ja teiste epilepsiaavastaste ravimite (TER) võimalikke koostoimeid. Alljärgnevas tabelis (tabel 1) on toodud nende koostoimete mõju keskmistele AUC-dele (kontsentratsioonikõvera alune pindala) ja C_{min} -le.

Tabel 1 Kokkuvõte Trileptal'i ja teiste epilepsiaavastaste ravimite (TER) koostoimetest.

Samaaegselt manustatavad TER-id	Trileptal'i mõju TER-ide C_{min} -le	TER-ide mõju MHD AUC-le
Karbamasepiin	0...22% langus (30% karbamasepiin-epoksiidi tõus)	40% langus
Klobasaam	Ei ole uuritud	Ei mõjuta
Felbamaat	Ei ole uuritud	Ei mõjuta
Lamotrigiin	Ei mõjuta	Ei mõjuta
Fenobarbitaal	14...15% tõus	30...31% langus
Fenütoiin	0...40% tõus	29...35% langus
Valproehape	Ei mõjuta	0...18% langus

Tsütokroom P450 ensüümide tugevad indutseerijad, nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal langetavad täiskasvanutel MHD kontsentratsiooni plasmas (29...40%). Koosmanustamisel mõne eespool nimetatud ensüüme indutseeriva epilepsiaavastase ravimiga tõusis MHD kliirens 4...12-aastastel lastel ligikaudu 35% võrreldes monoteraapiaga. Trileptal'i koosmanustamist lamotrigiiniga seostatakse kõrvaltoimete (iiveldus, unisus, pearinglus ja peavalu) sageduse suurenemisega. Kui üht või mitut epilepsiaavastast ravimit manustatakse koos okskarbasepiiniga, võib vajalikuks osutuda hoolikas annuse kohandamine ja/või plasmakontsentratsiooni jälgimine, eriti samaaegselt lamotrigiiniga ravitavatel pediaatrilistel patsientidel. Trileptal'i puhul ei ole täheldatud autoinduktsiooni.

Koostoimed teiste ravimitega

Tsimetidiin, erütromütsiin, viloksasiin, varfariin ja dekstropropoksüfeen ei mõjutanud MHD farmakokineetikat.

Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud uuringutes osalenud tritsüklilisi antidepressante kasutanud patsientidel.

Liitiumi kombineerimine okskarbasepiiniga võib suurendada neurotoksilisust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised ja rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada Trileptal-ravi ajal ülitõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (soovitatavalt mittehormonaalsed, näiteks emakasisene vahend). Trileptal võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste ravimite toimet, mis sisaldavad etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Üldised riskid, mis on seotud epilepsia ning epilepsiavastaste ravimitega.

Epilepsiaga naiste lastel on väärengute oht kaks kuni kolm korda suurem kui on üldpopulatsiooni keskmine (3%). Sagedaseimad väärengud, mida on täheldatud okskarbasepiini kasutamise ajal, olid vatsakeste vaheseina defekt, vatsakete ja kodade vaheseina defekt, suulaelõhe koos huulelõhega, Downi sündroom, düsplastiline puus (nii ühe- kui kahepoolne), tuberoosne skleroos ja kõrva väärengud.

Põhja-Ameerika rasedusregistri andmete kohaselt oli naiste hulgas, kes said okskarbasepiini esimesel trimestril, sünnijärgse 12 nädala jooksul diagnoositud tõsiste väärengute, defineeritud kui kirurgiliselt, meditsiiniliselt või kosmeetiliselt olulised struktuuralsed ebanormaalsused, esinemissagedus 2,0% (95% CI 0,6...5,1%). Võrreldes naistega, kes ei saanud epilepsiavastast ravi, on okskarbasepiini saanud naistel väärengu tekke suhteline risk 1,6 (95% CI 0,46...5,7). Ravi saanud populatsioonis on täheldatud väärengute sagenemist polüteraapia puhul, siiski pole kindlaks tehtud, kui suurel määral on väärengute kujunemisel oluline haigus ise ja/või selle ravi.

Efektiivset epilepsia ravi ei tohi katkestada, kuna haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui ka lapsele.

Rasedus

Okskarbasepiiniga seotud riskid.

Ravimi kasutamise kogemused raseduse ajal on piiratud.

Kui naine rasestub Trileptal-ravi ajal, kavatseb rasestuda või kui raseduse ajal tekib vajadus ravi alustada, tuleb hoolikalt kaaluda ravi kasu ja loote väärengute riski vahekorda. Eriti oluline on see raseduse esimesel trimestril. Kasutada tuleks okskarbasepiini minimaalset toimivat annust. Kui vähegi võimalik, tuleks fertiilses eas naistel kasutada Trileptal'i monoterapiat vähemalt raseduse esimesel trimestril. Patsiente tuleb informeerida loote väärengute suurenenud riskist ning võimaldada antenataalsed uuringud. Raseduse ajal ei tohi efektiivset epilepsiavastast okskarbasepiin-ravi katkestada, kuna haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui lapsele.

Monitoorimine ja profülaktika.

Epilepsiavastased ravimid võivad põhjustada foolhappe puudust, mis omakorda võib põhjustada loote väärenguid. Seetõttu on enne rasestumist ja raseduse ajal soovitatav täiendavalt manustada foolhapet. Kasu võib olla foolhappe manustamisest kaks kuud enne ja üks kuu pärast rasestumist. Antenataalsed uuringud tuleb võimaldada ka foolhapet saavatele naistele.

Rasedusaegsete füsioloogiliste muutuste tõttu võib raseduse jooksul okskarbasepiini aktiivse metaboliidi, 10-monohüdroksüderivaadi (MHD) kontsentratsioon plasmas järk-järgult väheneda. Soovitatav on hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust raseduse ajal ning kogu raseduse vältel hoogude üle adekvaatse kontrolli tagamiseks tuleks kaaluda MHD plasmakontsentratsiooni muutuste määramist. Samuti võib kaaluda MHD plasmakontsentratsiooni määramist pärast sünnitust, eriti juhul, kui raseduse ajal suurendati ravimi annust.

Vastsündinu

On andmeid epilepsiavastastest ravimitest tingitud veritsustest vastsündinul. Seetõttu on soovitatav profülaktiliselt manustada vitamiini K₁ raseduse viimastel nädalatel emale ja ka vastsündinule.

Üksikjuhtudel on epilepsiaavastaste ravimite kasutamisel esinenud vastsündinutel hüpokaltseemiat, mis on fosfori-kaltsiumi metabolismi ja luu mineralisatsiooni häire tulemus. Profülaktilise abinõuna on soovitatav kasutada raseduse kolmandal trimestril D-vitamiini.

Imetamine

Okskarbasepiin ja tema aktiivne metaboliit MHD erituvad inimese rinnapiima. Mõlema kontsentratsioonide suhe rinnapiimas ja plasmas on 0,5. Andmed sel teel imiku organismi jõudnud Trileptal'i toimest puuduvad. Seetõttu ei või Trileptal-ravi ajal last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed toime kohta inimeste fertiilsusele.

Okskarbasepiin ega MHD annustes vastavalt kuni 150 ja 450 mg/kg/ööpäevas ei avaldanud mõju kummastki soost rottide fertiilsusele. Siiski häirus emaste rottide indlustsükkel ning vähenes kollaskehade, implantatsioonide ja elusloodete arv suurima MHD annuse korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trileptal võib põhjustada uimasust, unisust, ataksiat, diploopiat, hägust nägemist, nägemishäireid, hüponatreeimat ja teadvuse häireid (vt lõik 4.8). Ravi alguses ja annuse kohandamisel (sagedamini ülestiitrimise ajal) tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla väga ettevaatlik. Trileptal'il on toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on unisus, peavalu, pearinglus, diploopia, iiveldus, oksendamine ja väsimus, mis ilmnevad rohkem kui 10% patsientidest.

Kõrvaltoimete esinemise profiil põhineb Trileptal'iga seotud kõrvaltoimete andmetel kliinilistest uuringutest. Lisaks on arvesse võetud ka kliiniliselt olulisi teateid patsiendiprogrammidest (*named patient programs*) ja turuletulekujärgsest kogemusest.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed järjestatud kõrvaltoime tõsiduse järgi, alustades kõige tõsisemast.

Vere ja lümfisüsteemi häired Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Leukopeenia. Trombotsütopeenia. Luuüdi depressioon, aplastiline aneemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia, neutropeenia.
Immuunsüsteemi häired Väga harv Teadmata	Ülitundlikkus** Anafülaktilised reaktsioonid.
Endokriinsüsteemi häired Väga harv	Hüpotüreoidism.
Ainevahetus- ja toitumishäired Sage Väga harv Teadmata	Hüponatreemia. Hüponatreemia*, mis on seotud sümptomitega nagu krambid, entsefalopaatia, teadvushäired, segasusseisund (vt ka <i>Närvisüsteemi häired</i>), nägemishäired (nt hägune nägemine), hüpotüreoidism, oksendamine, iiveldus. ADH sekretsiooni kõrvalekaldest tingitud sündroom

	(sümptomitena: letargia, iiveldus, pearinglus, (vere)seerumi osmolaalsuse vähenemine, oksendamine, peavalu, segasusseisund või teised neuroloogilised nähud ja sümptomid).
Psühhiaatrilised häired Sage	Agiteeritus (nt närvilisus), emotsionaalne labiilsus, segasusseisund, depressioon, apaatia.
Närvisüsteemi häired Väga sage Sage Teadmata	Unisus, peavalu, pearinglus. Ataksia, treemor, nüstagm, tähelepanu häired, amneesia. Kõnehäired, sealhulgas düsartria (sagedamini Trileptal'i annuse ülestiitrimisel).
Silma kahjustused Väga sage Sage	Diploopia. Hägune nägemine, nägemishäired.
Kõrva ja labürindi kahjustused Sage	Vertiigo.
Südame häired Väga harv	Atrioventrikulaarne blokaad, arütmia.
Vaskulaarsed häired Väga harv	Hüpertensioon.
Seedetrakti häired Väga sage Sage Väga harv	Oksendamine, iiveldus. Kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus. Pankreatiit ja/või lipaasi ja/või amülaasi taseme tõus.
Maksa ja sapiteede häired Väga harv	Hepatiit.
Naha ja naha aluskoe kahjustused Sage Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Lööve, alopeetsia, akne. Urtikaaria. Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), angioödeem, multiformne erüteem. Ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>), akuutne generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (<i>Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP</i>).
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga harv Teadmata	Süsteemne erütematoosne luupus. Luu mineraalse tiheduse vähenemine, osteopeenia, osteoporoos ja luumurrud (pikaajalise ravi korral)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage Sage	Väsimus. Asteenia.
Uuringud Aeg-ajalt Teadmata	Maksaensüümide taseme tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus. Türoksiini sisalduse langus (kliiniline olulisus ebaselge).
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused Teadmata	Kukkumine.

*Väga harva on Trileptal-ravi ajal tekkinud märkimisväärne hüponatreemia (naatrium < 125 mmol/l). Enamasti tekkis see Trileptal-ravi 3 esimese kuu jooksul, kuigi mõnedel patsientidel langes seerumi naatriumisisaldus esmakordselt alla < 125 mmol/l rohkem kui üks aasta pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

****Ülitundlikkus** (sealhulgas multiorganülitundlikkus), mille iseloomulikeks tunnusteks on lööve ja palavik. Haaratud võivad olla ka teised organsüsteemid, nagu vere- ja lümfisüsteem (nt eosinofiilia, trombotsütopeenia, leukopeenia, lümfadenopaatia, splenomegalia), maks (nt hepatiit, muutused maksafunktsiooni testides), lihased ja liigesed (nt liigeste turse, müalgia, aralgia), närvisüsteem (nt hepaatiline entsefalopaatia), neerud (nt neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, proteinuuria), kopsud (nt kopsuturse, astma, bronhospasm, interstitsiaalne kopsuhaigus, düspnoe), angioödeem.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üksikutest üleannustamise juhtumitest. Maksimaalne võetud annus oli ligikaudu 48 000 mg..

Üleannustamise sümptomid on:

Elektrolütide ja vedelikutasakaalu häired: hüponatreemia

Silma kahjustused: diploopia, mioos, hägune nägemine

Seedetrakti häired: iiveldus, oksendamine, hüperkineesia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: väsimus

Monitoorimisel leitavad muutused: hingamise depressioon, QTc intervalli pikenemine

Närvisüsteemi häired: uimasus ja unisus, pearinglus, ataksia ja nüstagm, treemor,

koordinatsioonihäired (ebanormaalne koordinatsioon), krampid, peavalu, kooma, teadvuse kadu, düskineesia

Psühhiaatrilised häired: agressiivsus, agitatsioon, segasusseisund

Vaskulaarsed häired: hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired: düspnoe.

Spetsiifilist antidooti ei ole. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Võib teha maoloputust ja/või manustada aktiivsütt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid; ATC-kood: N03AF02

Farmakodünaamilised toimed

Lisaks okskarbasepiinile avaldab terapeutilist toimet tema aktiivne metaboliit MHD (vt lõik 5.2 - biotransformatsioon). Okskarbasepiini ja MHD krambivastane toime võib olla tingitud voltaaz-sõltuvate naatriumikanalite blokaadist, mille tulemusena stabiliseeruvad üleerutatud närvirakkude membraanid ja väheneb sünaptiliste impulsside levik. Lisaks sellele on krambivastane toime seotud kaaliumikanalitega.

Okskarbasepiini ja MHD avaldavad loomadel tugevat ja efektiivset krambivastast toimet. Nad hoidsid närilistel ära generaliseerunud toonilis-kloonilised krampid ning vähemal määral kloonilised krampid. Alumiinium-implantaadiga Reesusahvidel hoidsid nad ära või vähendasid korduvate partiaalsete krampide teket. Toime nõrgenemist toonilis-klooniliste krampide vähendamisel ei täheldatud okskarbasepiini ja MHD manustamisel hiirtele ja rottidele vastavalt 5 päeva ja 4 nädala jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Trileptal'i suukaudset manustamist imendub okskarbasepiin täielikult ja metaboliseerub farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks (10-monohüdroksüderivaadiks, MHD).

Pärast 600 mg Trileptal'i ühekordset manustamist enne sööki tervetele meessoost vabatahtlikele, oli MHD keskmine $C_{\max}$ 34 $\mu\text{mol/l}$ ja vastav keskmine $t_{\max}$ 4,5 tundi.

Vaid 2% toimeainest esineb plasmas muutumatult, umbes 70% MHD-na ja ülejäänud kiiresti erituvate sekundaarsete metaboliitidena.

Toit ei mõjuta okskarbasepiini imendumise kiirust ega hulka, mistõttu Trileptal'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

MHD jaotusruumala on 49 liitrit. Umbes 40% MHD-st seondub plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Terapeutiliselt olulises vahemikus ei sõltu valkudega seondumise määr kontsentratsioonist seerumis. Okskarbasepiin ja MHD ei seonu alfa-1-happe-glükoproteiiniga. Okskarbasepiin ja selle aktiivne metaboliit (MHD) läbivad platsenta. Ühel juhul olid MHD kontsentratsioonid loote ja ema plasmas võrdsed.

Biotransformatsioon

Okskarbasepiin taandatakse tsütosoolsete maksaensüümide poolt kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks MHD-ks. MHD metaboliseerub edasi konjugeerumise teel glükuroonhappega. Väike osa (4%) annusest oksüdeeritakse inaktiivseks metaboliidiks (10,11-dihüdroksüderivaadiks, DHD).

Eritumine

Enam kui 95% okskarbasepiini manustatud annusest eritub organismist uriiniga valdavalt metaboliitidena ja vaid 1% ulatuses muutumatult. Alla 4% manustatud annusest eritub sapiga. Umbes 80% annusest eritub uriiniga kas MHD glükuroniididena (49%) või muutumatu MHD-na (27%), umbes 3% inaktiivse DHD-na ja 13% okskarbasepiini konjugaatidena.

Okskarbasepiin elimineerub plasmast kiiresti, selle poolväärtusaeg on 1,3...2,3 h. MHD poolväärtusaeg plasmas on $9,3 \pm 1,8$ h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Trileptal'i manustamisel 2 korda ööpäevas saabub MHD püsiv kontsentratsioon plasmas 2...3 päeva jooksul. Ööpäevase annuse vahemikus 300...2400 mg on MHD farmakokineetilised näitajad lineaarses sõltuvuses annusest.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkus

Okskarbasepiini ja MHD farmakokineetikat ja metabolismi on võrreldud pärast 900 mg ühekordset suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele ja maksapuudulikkusega patsientidele. Kerge kuni mõõdukas maksapuudulikkus ei mõjutanud okskarbasepiini ja MHD farmakokineetikat. Uuringuid raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole tehtud.

Neerupuudulikkus

Kreatiniini kliirensi ja MHD renaalse kliirensi vahel on lineaarne sõltuvus. 300 mg Trileptal'i ühekordsel manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) pikeneb MHD eliminatsiooni poolväärtusaeg kuni 19 tunni võrra ning AUC suureneb kaks korda.

Lapsed

Pärast 5 või 15 mg/kg Trileptal'i ühekordset annustamist olid 2...5-aastastel lastel MHD vastavad AUC väärtused 30% madalamad kui 6...12-aastastel lastel. Lastel on MHD eliminatsiooni poolväärtusaeg (5...9 h) 10...50% lühem kui täiskasvanutel (10 h).

Rasedus

Rasedusaegsete füsioloogiliste muutuste tõttu võib raseduse jooksul (MHD) kontsentratsioon plasmas järk-järgult väheneda (vt lõik 4.6).

Eakad

Pärast ühekordset (300 mg) ja korduvat (600 mg/ööpäevas) Trileptal'i manustamist eakatele (60...82-aastased) vabatahtlikele olid MHD maksimaalne kontsentratsioon plasmas ja AUC väärtused 30...60% kõrgemad kui noortel (18...32-aastased) vabatahtlikel. Selle vahe põhjuseks on vanusest tingitud kreatiniini kliirensi erinevus noortel ja eakatel. Spetsiaalseid annustamise soovitusi eakatel ei ole, kuna ravimi annustamine on individuaalne.

Sugu

Lastel, täiskasvanutel ega eakatel ei ole täheldatud soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud okskarbasepiini ega tema aktiivse metaboliidi (monohüdroksüderivaat, MHD) kahjulikku toimet inimesele.

Immuunotoksilisus

Immuunostimulatsiooni testid hiirtel näitasid, et MHD (ja vähemal määral okskarbasepiin) võivad esile kutsuda hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioone.

Mutageensus

Okskarbasepiin suurendas viiest bakteritüvest ühes mutatsioonide esinemissagedust ühes *in vitro* Ames'i katses ilma metaboolse aktivatsioonita. Okskarbasepiin ja MHD suurendasid *in vitro* katses ilma metaboolse aktivatsioonita kromosoomaberratsioonide ja/või polüploidisuse esinemist hiina hamstri munasarjades. MHD andis negatiivse vastuse Ames'i katses ning okskarbasepiin ega MHD ei näidanud *in vitro* mutageenset ega klastogeenset toimet V79 hiina hamstri rakkudele. Okskarbasepiin ja MHD andsid negatiivse vastuse klastogeense ja aneugeense toime (mikrotoomade teke) *in vivo* uuringus roti luuüdis.

Reproduktsioonitoksilisus

Näriliste ja küülikute standardsetes reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnesid emasloomale toksilistes annustes loote surma sagenemine ja/või mõningane antenataalse ja/või postnataalse kasvu aeglustumine. Ühes kaheksast okskarbasepiini või MHD läbi viidud embrüotoksilisuse uuringust ilmnes emasloomale toksilistes annustes loote väärarengute sagenemine rottidel (vt lõik 4.6). Andmed kõikidest loomadel tehtud uuringutest viitavad okskarbasepiini vähesele teratogeensele potentsiaalile kasutatuna inimestele olulistes annustes. Siiski ei ole loomadel tehtud uuringute tulemused piisavad välistamiseks okskarbasepiini teratogeenset toimet.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensuse uuringutes sages kasvatatud maksadel (rotid ja hiired), testiste- ja emasloomade genitaaltrakti granulaarrakkude (rotid) kasvajate esinemissagedus. Maksakasvajate esinemine oli ilmselt maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni tulemus; selline indutseeriv efekt on Trileptal'iga ravitud patsientidel väike või puudub, kuigi seda ei saa täielikult välistada. Testiste kasvajaid võib esile kutsuda luteiniseeriva hormooni kontsentratsiooni suurenemine. Kuna taolist suurenemist inimestel ei esine, ei ole nende kasvajate tekkimine ilmselt kliiniliselt oluline. Kartsinogeensuse uuringus rottidel MHD-ga täheldati emasloomadel annusest sõltuvat genitaaltrakti granulaarse rakkude (emakakaela ja tupe) kasvajate esinemissageduse tõusu. Need toimed ilmnesid eeldatava kliinilise ekspositsiooniga võrreldavates annustes. Nende kasvajate tekkemehhanismi pole täielikult kindlaks tehtud, kuid see võib olla seotud rottidele omase kõrgema östrogeenitasemega. Seega on ka antud kasvajate kliiniline tähendus ebaselge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Õhukese polümeerikattega tablett:

Tableti sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, krospovidoon, magneesiumstearaat.

Tableti kate: hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171).

150 mg tableti kate sisaldab lisaks: makrogool 4000, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

300 mg tableti kate sisaldab lisaks: makrogool 8000, kollane raudoksiid (E172).

600 mg tableti kate sisaldab lisaks: makrogool 4000, punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril kuni 30°C.

Trileptal'i tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 tabletti PVC/PE/PVDC ja alumiiniumfooliumist blistris. Pakend sisaldab 50 või 100 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10
FIN-02130 Espoo, Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

TRILEPTAL, 150 mg kaetud tablett: 346401

TRILEPTAL, 300 mg kaetud tablett: 346501

TRILEPTAL, 600 mg kaetud tablett: 346601

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

TRILEPTAL, 150 mg kaetud tablett. Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001. Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

TRILEPTAL, 300 mg kaetud tablett. Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001. Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

TRILEPTAL, 600 mg kaetud tablett. Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001. Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015