

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Finlepsin, 200 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

Finlepsin, 400 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg või 400 mg karbamasepiini.

INN. Carbamazepinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Valged kuni kollakad ümarad ristikheinalhekujulised tabletid, diameeteriga 9,8...10,2 mm (200 mg) ja 12,9...13,3 mm (400 mg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia. Kolmiknärvi neuralgia ja glossofarüingeaalneuralgia. Diabeetiline neuropaatia. Alkoholi abstinentsisündroom.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Karbamasepiinravi alustatakse individuaalselt väikeste algannustega sõltuvalt kliinilise pildi iseloomust ja ägedusest. Annust suurendatakse aeglaselt kuni optimaalse terapeutilise annuseni. Kombineeritud ravi kasutamisel peaks annuseid määrama vastavalt plasmakontsentratsioonile. Karbamasepiini terapeutiline plasmakontsentratsioon on 4...12 mikrogrammi/ml. Üldiselt on terapeutilised annused 400...1200 mg ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohiks ületada 1600 mg, kuna kõrvaltoimete tekkimine on seotud annuse suurendamisega.

Ööpäevane annus võetakse tavaliselt ühe annusena või kaheks üksikannuseks jagatuna. Toimeaine pikendatud vabanemisega tabletti võib võtta ka vees suspendeerituna, sest pikendatud toime säilib ka suspensioonis.

Individuaalsetel juhtudel võivad annused märkimisväärselt erineda üldistest alg- ja säilitusannustest (metabolismi kiirenemine ensümaatilise induktsiooni või ravimite koostoimete tõttu kombineeritud ravis).

Soovitatakse järgmisi annuseid:

Epilepsia. Karbamasepiini kasutatakse tavaliselt monoterapiana. Kui on vajalik üle minna mõnelt teiselt ravimilt karbamasepiini kasutamisele, tuleb teise antiepileptikumi annust vähendada aeglaselt. Antiepileptiline ravi on tavaliselt pikaajaline, mida katkestatakse alles pärast 2...3 aastat hoogudevaba perioodi. Ravi lõpetatakse annuse aeglase vähendamisega 1...2 aasta jooksul. Lastel tuleb arvestada annuse suurenemise vajadust seoses kehakaalu suurenemisega. EEG leid ei tohi halveneda.

	Algannus ööpäevas	Säilitusannus ööpäevas
Täiskasvanud	200...400 mg öhtuti (või 100...200 mg hommikul ja öhtul)	200...600 mg hommikul ja 400...600 mg öhtul
6...10-aastased lapsed	200 mg öhtul (või 100 mg hommikul ja öhtul)	200 mg hommikul ja 200...400 mg öhtul
11...15-aastased lapsed	200 mg öhtul (või 100 mg hommikul ja öhtul)	200...400 mg hommikul ja 400...600 mg öhtul

Karbamasepiini toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid ei sobi üldiselt kasutamiseks alla 6-aastastele lastele (neile võib anda karbamasepiini teisi ravimvorme).

Kolmiknärvineuralgia, glossofarüngeaalneuralgia. Algannuseks on 200...400 mg ööpäevas.

Vanemaealistele või tundlikele patsientidele võib vajadusel manustada väiksemaid annuseid. Annust võib suurendada kuni 400...800 mg-ni ööpäevas manustatuna keskmiselt 1...2 üksikannusena kuni valu kadumiseni. Annust vähendada seejärel järk-järgult, kui valusid ei esine ning ravi võib lõpetada mõne nädala pärast, kui valuhood ei ole kordunud. Valuhogude kordumisel jätkata ravi säilitusannustega.

Alkoholi abstinentsisündroomi hoogude profülaktikaks statsionaarses ravis. Keskmise ööpäevane annus on 600 mg (200 mg hommikul, 400 mg öhtul). Üksikjuhtudel võib annust suurendada kuni 1200 mg-ni ööpäevas.

Karbamasepiini kombineerimine koos sedatiivsete-hüpnootiliste ravimitega ei ole soovitatav. Võimalik on ravi kombineerida teiste ravimitega, mida tavaliselt kasutatakse abstinentsisündroomi ravis. Hädavajalik on plasmakontsentratsiooni regulaarne kontroll. Kesknärvisüsteemi ja vegetatiivsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu on vajalik ravi teostamine hoolika järelvalve all.

Ravi lõpetada annuse aeglase vähendamise teel pärast 7...10-päevast ravi.

Valud diabeetilise neuropaatia korral. Keskmise ööpäevane annus 1 toimeainet modifitseeritud vabastav tablett (vastavalt 200 mg) hommikuti ja 2 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (vastavalt 400 mg) öhtuti. Erandjuhtudel võib määrata kuni 3 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (vastavalt 1200 mg) ööpäevas jaotatuna 2 üksikannuseks.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel tuleks kasutada karbamasepiini ettevaatusega, aktiivse hepatiidi olemasolul või tekke korral on karbamasepiinravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3, 4.4 ja 4.8).

Neerupuudulikkus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Eakad patsiendid

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus karbamasepiini või sarnase struktuuriga ainete (nt tritsüklilised antidepressandid) suhtes. AV-blokaad, ülejuhtehäired, anamneesis luuüdi depressioon või maksaporfüüriad (nt akuutne intermitteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, *porphyria cutanea tarda*). Manustamine koos MAO inhibiitoritega (vt 4.5). MAO-inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne Finlepsin-ravi alustamist, võimalusel isegi varem.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Müokloonuse korral ei ole karbamasepiin valikravimiks.

Segatüüpi krampihoogude korral tuleb karbamasepiini kasutada ettevaatusega, sest võib suurenda generaliseerunud krampide tekkeoht. Seisundi halvenemisel tuleb ravi Finlepsin'iga katkestada.

Patsientidele, kellel on anamneesis südame-, maksa- või neerukahjustus, hematoloogiline reaktsioon teiste ravimite kasutamisel või karbamasepiinravi katkestamine, tohib karbamasepiini välja kirjutada üksnes pärast kriitilist kasu-riski vahekorra hindamist ning hoolika jälgimise all.

Karbamasepiini kasutamisega on seostatud agranulotsütoosi ja aplastilist aneemiat; karbamasepiinile on aga raske omistada märkimisväärset riski, sest nende seisundite esinemissagedus on väga madal. Ravimata üldpopulatsioonis on keskmine risk agranulotsütoosi tekkeks hinnanguliselt 4,7 isikut miljoni kohta aastas ja aplastilise aneemia tekkeks 2,0 isikut miljoni kohta aastas.

Karbamasepiini kasutamisega seoses esineb aeg-ajalt kuni sageli trombotsüütide või valgete vereliblede arvulist vähenemist. Ravieelselt tuleb teostada täielik täisvere analüüs, sh trombotsüütide arv ja võimalusel retikulotsüütide ja seerumi raua määramine; neid analüüse tuleb teha ravieelselt ja edaspidi perioodiliselt.

Juhul kui valgete vereliblede või trombotsüütide arv on oluliselt langenud või väheneb ravi ajal, tuleb hoolikalt jälgida patsienti ja tema täisvere analüüse (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“). Ravi karbamasepiiniga tuleb lõpetada, kui patsiendil areneb leukopeenia, mis on raskekujuline, progresseeruv või kaasnevad kliinilised ilmingud, nt palavik või kurguvalu. Karbamasepiinravi tuleb lõpetada ka juhul kui ilmneb ükskõik milline luuüdi supressioonile viitav näht.

Patsiente ja nende lähedasi tuleb teavitada varajastest toksilisuse nähtudest ja sümptomitest, mis viitavad võimalikule hematoloogilisele probleemile, nagu ka dermatoloogilistest sümptomitest ja maksa kõrvaltoimetest. Patsienti tuleb teavitada, et ta konsulteeriks otsekohe arstiga, kui avalduvad sellised kõrvaltoimed nagu palavik, kurguvalu, lööve, suuhaavandid, kergesti tekkivad verevalumid, petehhiad või purpurhemorraagiad.

Nahareaktsioonid

Karbamasepiin-ravi ajal on teatatud tõsistest ja vahel surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sh toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja Stevens-Johnsoni sündroomist (SJS). Need reaktsioonid esinevad sagedusega ligikaudu 1...6 uuel kasutajal 10 000-st maades, kus on peamiselt euroopiidsest rassist elanikkond. Samas kui mõnedel Aasia riikides hinnatakse riski 10 korda suuremaks.

On järjest enam tõendeid erinevate HLA alleelide rollist eelsoodumusega patsientidel immuunvahendatud kõrvaltoimete korral (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb teavitada nähtudest ja sümptomitest ja nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. SJS'i või TEN'i tekkerisk on suurim ravi esimestel kuudel. Kui SJS'i või TEN'i sümptomid või nähud on ilmnenud (nt progresseeruv nahalööve, tihti villide või mädakolletega) tuleb karbamasepiinravi katkestada. Tõsiste dermatoloogiliste reaktsioonidega patsiendid võivad vajada hospitaliseerimist, kuna need seisundid võivad olla eluohtlikud ja fataalsed. Parimad tulemused SJS'i ja TEN'i ravis saadakse varase diagnoosimise ja kahtlustatava ravimi viivitamatu katkestamisega. Ravi varajane katkestamine on seotud parema prognoosiga. Kui patsiendil on SJS või TEN tekkinud seoses karbamasepiini kasutamisega, ei tohi sellel patsiendil enam karbamasepiinravi alustada.

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

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

On andmeid, mille alusel on suurenenud risk karbamasepiinist tingitud TEN/SJS esinemiseks teistes Aasia rahvastikurühmades. Selle alleeli esinemuse tõttu teistes Aasia rahvastikurühmades (nt üle 15% filipiinlastel ja malaislastel) võib kaaluda riskirühmade geneetilist uuringut HLA-B*1502 alleelile.

HLA-B*1502 alleeli esinemus on praktiliselt nullilähedane (< 1%) nt Euroopa, Aafrika, Hispaania rahvastikurühmades, jaapanlastel ja korealastel.

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

HLA-A*3101 alleel – Euroopa ja Jaapani rahvastikurühmade seas

On andmeid, mille alusel HLA-A*3101 on seotud suurenenud riskiga karbamasepiinist tingitud naha kõrvaltoimete, sh SJS, TEN, eosinofiilse ravimlööbe (DRESS) või vähem raske akuutse generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP) ja makulopapulaarse lööbe tekkeks (vt lõik 4.8) Euroopa ja Jaapani päritolu inimestel.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus varieerub suurel määral erinevate etniliste rühmade seas. HLA-A*3101 alleeli esinemus Euroopa rahvastikus on 2% kuni 5% ja Jaapani rahvastikus ligikaudu 10%.

HLA-A*3101 alleeli esinemine võib suurendada riski karbamasepiinist tingitud nahareaktsioonide (enamasti kergemate) tekkeks 5,0% üldpopulatsioonist kuni 26,0% Euroopa päritolu isikutest, samas kui selle puudumine võib riski vähendada 5,0%-lt 3,8%-ni.

Puuduvad piisavad andmed, mis toetaksid soovitusi skriinida patsiente HLA-A*3101 suhtes enne ravi alustamist karbamasepiini või keemiliselt sarnaste ainete kasutamisega.

Juhul kui Euroopa või Jaapani päritolu patsiendi genotüübis on tuvastatud HLA-A*3101 alleel, võib karbamasepiini või keemiliselt sarnaste ainete kasutamist kaaluda juhul kui oodatav kasu ületab riskid.

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

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

Ristuv allergia võib esineda ka karbamasepiini ja fenütoiini puhul.

Finlepsiin-ravi tuleb otsekohe lõpetada, kui ilmnevad ülitundlikkuse sümptomid.

Muud hoiatused

Finlepsiin'il on nõrk kolinoblokeeriv toime, mistõttu glaukoomiga patsiente tuleb jälgida (vt 4.8).

Tuleb meeles pidada latentse psühhooosi aktiveerumise võimalust ja segasuse või agiteerituse tekke võimalust eeskätt eakatel patsientidel.

Samuti tuleb enne ravi alustamist ja edaspidi perioodiliselt määrata maksafunktsiooni analüüsid, eeskätt patsientidel, kellel on anamneesis maksahaigus ja eakatel patsientidel. Maksafunktsiooni häire süvenemisel või akuutse maksahaiguse avaldumisel tuleb ravimi kasutamine otsekohe lõpetada.

Soovitav on määrata ravieelselt ja edaspidi perioodiliselt uriinianalüüs ja uurealämmastiku tase veres.

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

Finlepsiin'i kasutamisel koos peroraalsete kontratseptiividega on teatatud tsüklihäiretest veritsusest. Finlepsiin võib mõjutada peroraalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu tuleks fertiilses eas naistel kaaluda alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Finlepsiin võib ensüümide induktsiooni tõttu põhjustada östrogeene ja/või progesterooni sisaldavate ravimite toime vähenemist (nt kontratseptsiooni ebaõnnestumine).

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

Finlepsiin-ravi järsk lõpetamine võib esile kutsuda krampide teket. Kui ravi Finlepsiin'iga tuleb katkestada järsku, siis üleminek teisele antiepileptilisele ravimile tuleb teha sobiva ravi foonil (nt diasepaam i.v. või rektaalselt, fenütoiin i.v.).

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Karbamasepiin-10,11 epoksiidi (aktiivne metaboliit) formeerumist katalüüsib peamiselt ensüüm tsütokroom P4503A4 (CYP3A4). Karbamasepiini manustamine koos CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada plasmakontsentratsiooni ning seeläbi indutseerida kõrvaltoimete teket. Manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega võib kiirendada karbamasepiini metabolismi ning seetõttu väheneb karbamasepiini plasmakontsentratsioon ning terapeutiline efektiivsus. Samuti võib CYP3A4 indutseerija-ravi katkestamine vähendada karbamasepiini metabolismi, mille tõttu karbamasepiini plasmakontsentratsioon suureneb.

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

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

Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni võivad suurendada:

Valuvaigistid, põletikuvastased ravimid: dekstropoksüfeen, ibuprofeen.

Androgeenid: danasool.

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

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

Antiepileptikumid: stiripentool, vigabatriin.

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

Antihistamiinikumid: loratadiin, terfenadiin.

Antipsühhootikumid: olansapiin.

Tuberkuloosivastased ravimid: isoniasiid.

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

Karboanhüdraasi inhibiitorid: atsetasoolamiid.

Kardiovaskulaarsed ravimid: verapamiil, diltiaseem.

Gastrointestinaalsed ravimid: tõenäoliselt tsimetidiin, omeprasool.

Müorelaksandid: oksübutüniin, dantroleen.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: tiklopidiin.

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

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

Kuna karbamasepiin-10,11-epoksiidi plasmakontsentratsiooni tõus võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt peapööritustunne, uimasus, ataksia, diploopia), tuleb teiste, allpool nimetatud ainete samaaegsel kasutamisel Finlepsin'i annust vastavalt kohaldada ja/või monitoorida plasmakontsentratsiooni: loksapiin, kvetiapiin, primidoon, progabiid, valproehape, valnoksamiin ja valpromiid.

Kuna suurenenud plasmakontsentratsioon võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt pearinglus, uimasus, ataksia, diploopia) teket, tuleb Finlepsin'i annust kohaldada ja/või plasmakontsentratsioon kindlaks määrata.

Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni võivad vähendada:

Allpool nimetatud ainetega kooskasutamisel võib olla vajalik Finlepsin'i annuse kohaldamine.

Antiepileptikumid: felbamaat, metsuktsimiid, okskarbasepiin, fenobarbitoon, fensuktsimiid, fenütoiin ja fosfenütoiin, primidoon. Tõenäoliselt ka klonasepaam, kuigi andmed on osaliselt vastukäivad.

Antineoplastilised ravimid: tsisplatiin või doksorubiitsiin.

Tuberkuloosivastased ravimid: rifampitsiin.

Bronhilõõgastid või astmavastased ravimid: teofülliin, aminofülliin.

Dermatoloogilised ravimid: isotretinoiin.

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

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni mõjutab karbamasepiin:

Maksa ensüümsüsteemi induktsiooni tõttu võib karbamasepiini manustamisel väheneda järgmiste ravimite kontsentratsioon plasm ja seetõttu võib olla vajalik annuste kohaldamine.

Valuvaigistid, põletikuvastased ravimid: metadoon, paratsetamool, fenasoon (antipüriin), tramadool.

Antibiootikumid: doksütsükliin.

Antikoagulandid: suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, fenprokumoon, dikumarool ja atsenokumarool).

Antidepressandid: bupropioon, tsitalopraam, nefasodoon, trasodoon, tritsüklilised antidepressandid (nt imipramiin, amitriptüliin, nortriptüliin, klomipramiin). Finlepsin'i ei tohi kasutada koos monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAO-inhibiitorid): MAO-inhibitorite kasutamise peab lõpetama vähemalt kaks nädalat enne Finlepsin'iga ravi alustamist ning kui kliiniline seisund vähegi võimaldab, siis veelgi varem (vt 4.3).

Antiepileptikumid: klobasaam, klonasepaam, etosuktsimiid, felbamaat, lamotrigiin, okskarbasepiin, primidoon, tiagabiin, topiramaat, valproehape, zonisamiid. Fenütoiini sisaldus võib suurened või väheneda, mefenütoiini kontsentratsioon võib mõningatel juhtudel suurened.

Seenevastased ravimid: itrakonasool.

Antihelmintikumid: prasikvateel.

Antineoplastilised ravimid: imatiniib.

Antipsühhootikumid: klosapiin, haloperidool ja bromperidool, olansapiin, kvetiapiin, risperidoon, ziprasidoon.

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

Anksiolüütikumid: alprasolaam, midasolaam.

Bronhilõõgastid või astmavastased ravimid: teofülliin.

Kontratseptiivid: hormonaalsed kontratseptiivid (kaaluda tuleks alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid).

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

Kortikosteroidid: prednisoloon, deksametasoon.

Immuunosupressandid: tsüklosporiin.

Kilpnäärme ravimid: levotüroksiin.

Teised koostoimed: östrogeene ja/või progesteroone sisaldavad ravimid.

Ettevaatus on vajalik järgmiste kombinatsioonide puhul:

Isoniasiidid hepatotoksilisus võib suurened.

Liitiumi kombinatsioon karbamasepiiniga suurendab neurotoksilisuse ohtu. Metoklopramiidi, trankvillisaatorite või neuroleptikumidega (haloperidool, tioridasiin) koosmanustamisel suureneb neuroloogiliste kõrvaltoimete oht. Furosemiidi või hüdroklorotiasiidi samaaegne kasutamine koos Finlepsin'iga võib põhjustada hüponatreemiat. Karbamasepiin võib vähendada mittedepolariseerivate müorelaksantide (pankuroonium) toimet; nende annuseid tuleb vajadusel suurendada ning patsienti tuleb jälgida, sest neuromuskulaarne blokaad võib lõppeda eeldatust varem. Ravi ajal on soovitatav alkoholi vältida, kuna Finlepsin võib vähendada patsiendi alkoholitaluvust. Alkoholiga koosmanustamisel on kesknärvisüsteemipoolsete kõrvaltoimete oht suurem.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel (hiired, rotid, küülikud) põhjustas suukaudne karbamasepiini manustamine organogeneesi perioodil suurenenud embrüonaalset suremust annustes, mis tekitasid emasloomal toksilisust (üle 200 mg/kg kehakaalu kohta päevas, st 10...20 korda tavalisest inimesele manustatavast annusest suurem).

Rottidel põhjustas mõnikord aborti 300 mg/kg kehakaalu kohta päevas. Loote arengu lõppfaasis pidurdus rotil loodete kasv emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Teratogeenset toimet pole tõestatud nende 3 loomaliigi puhul, kuid ühes hiirtega teostatud uuringus põhjustas karbamasepiin (peroraalselt 40...240 mg/kg kehakaalu kohta päevas) defekte (peamiselt ajuvatsakeste dilatatsiooni 4,7%-l eksponeeritud loodetest võrreldes 1,3%-ga kontrollgrupis).

Ravimata epilepsiaga emasloomade järglastel on teadaolevalt suurem kalduvus arenguhäirete, sh väärarendite tekkeks. On teatatud, et karbamasepiin, sarnaselt enamikule epilepsiavastastele ravimitele, võib riski suurendada, kuid karbamasepiini monoterapia kontrollitud kliinilistest uuringutest ei ole saadud lõplikku tõendusmaterjali. Siiski on seoses karbamasepiini kasutamisega teatatud arenguhäiretest ja väärarenditest, sh *spina bifida* ning teistest kaasasündinud anomaaliatest nagu näokolju defektid, kraniovaskulaarsed väärarendid, hüpospaadiad ja anomaaliad erinevates organsüsteemides.

Nende andmetega tuleb arvestada:

- Patsiendi rasestumise korral või ravi alustamise vajadusel raseduse ajal tuleb hoolikalt kaaluda riski/kasu vahekorda, eriti raseduse esimesel kolmel kuul; kui ravimi kasutamine on hädavajalik, tuleb manustada võimalikult väikesi annuseid (eriti raseduse 20...40 päeval).
- Kui vähegi võimalik, tuleb sünnitamisvõimelises eas naistele karbamasepiini määrata monoravina, sest kombineeritud epilepsiavastast ravi saanud emade laste seas on sagedamini esinenud kaasasündinud kõrvalekaldeid kui ühte ravimit monoterapiiana saanud emade lastel.
- Finlepsin-ravil olevaid rasedaid naisi tuleb jälgida.
- Karbamasepiini on seostatud loote skeleti arenguhäiretega (*spina bifida*, suulaelõhe, südamerikked), kuid epilepsiahaigete naiste lastel on ka üldiselt sagedamini arenguhäireid täheldatud.
- Soovitatav on manustada väikseimaid toimivaid annuseid ja jälgida ravimi sisaldust plasmas. Patsientidele tuleb soovitada antenataalset skriiningut, et välja selgitada loote võimalikke väärarenguid.
- Raseduse ajal ei tohi efektiivset epilepsiavastast ravi katkestada, kuna haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui ka lapsele.

Antiepileptikumid võivad põhjustada foolhappe defitsiiti, eriti raseduse ajal. Foolhappe defitsiit võib põhjustada sünnidefektide esinemissageduse suurenemist epilepsiavastast ravi saanud naiste lastel. Seetõttu on soovitatav enne rasedust ja raseduse ajal täiendavalt foolhapet manustada.

Antiepileptikumide manustamisel emale võib vastsündinul tekkida hemorraagia, mille vältimiseks on soovitatav emale raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule manustada K-vitamiini preparaate. Üksikjuhtudel on teatatud neonataalsete krampide ja/või hingamisdepressiooni esinemisest seoses Finlepsin'i ja mõne teise krambivastase ravimi kasutamisega emal. Mõnel juhul on vastsündinul esinenud oksendamist, kõhulahtisust ja/või vähenenud isu seoses Finlepsin'i kasutamisega emal. Need reaktsioonid võivad olla seotud neonataalse ärajätusündroomiga.

Karbamasepiini kontsentratsioon rinnapiimas on 25...60% sellest, mis plasmas. Rinnaga toitmise eelised peaksid üles kaaluma vähese kõrvaltoimete tekkevõimaluse imikul. Finlepsin'i kasutavad

emad võivad oma lapsi rinnaga toita tingimusel, et imikut jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes (ülemäärane unisus, ülitundlikkus karbamasepiini suhtes). Kõrvaltoimete tekkimisel tuleks rinnaga toitmine lõpetada.

Väga harva on teatatud meeste viljakuse vähenemisest ja/või spermatogeneesi häiretest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Finlepsin võib põhjustada pearinglust ja uimasust ning seetõttu reaktsioonikiiruse vähenemist, eriti ravi alustamisel ja annuste muutmisel. Patsiendid peavad autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olema ettevaatlikud. See toime on tugevam koos alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Annusest sõltuvad kõrvaltoimed vähenevad tavaliselt mõne päeva jooksul kas spontaanselt või pärast ajutist annuse vähendamist. KNS kõrvaltoimete ilmnemisel võib oletada suhtelist üleannustamist või märkimisväärtset plasmakontsentratsiooni kõikumist. Sellistel juhtudel on otstarbekas määrata plasmakontsentratsioon.

Tabelis 1 on igas esinemissageduse grupis kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), kaasa arvatud üksikjuhtumid.

Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage Sage Harv Väga harv	Leukopeenia. Trombotsütopeenia, eosinofiilia. Leukotsütoos, lümfadenopaatia, foolhappe defitsiit. Agranulotsütoos, aplastiline aneemia, pantsütopeenia, punaste vererakkude täielik aplaasia, aneemia, megaloblastiline aneemia, äge intermitteeruv porfüüria, tähniline porfüüria, <i>porphyria cutanea tarda</i> , retikulotsütoos ja hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired Harv Väga harv	Aeglast tüüpi multiorganülitundlikkusreaktsioon võib ilmneda erinevates kombinatsioonides koos palaviku, löövete, vaskuliidi, lümfadenopaatia, pseudolümfoomi, aralgia, leukopeenia, eosinofiilia, hepato-splenomegalia ning ebanormaalsete maksafunktsiooni testidega. Haaratud võivad olla ka teised organid (nt kopsud, neerud, pankreas, müokard, koolon). Aseptiline meningiit koos müokloonuse ja perifeerse eosinofiiliaga; anafülaktiline reaktsioon, angioneurootiline ödeem.

Endokriinsüsteemi häired Sage Väga harv	Ödeem, vedelikupeetus, kehakaalu tõus, hüponatreemia ja vere osmolaarsuse vähenemine antidiureetilisele hormoonile (ADH) sarnaste ilmingute tõttu, põhjustades harva veeintoksikatsiooni, millega kaasnevad letargia, oksendamine, peavalu, segasus seisund, neuroloogilised häired. Prolaktiini taseme tõus veres koos või ilma kliiniliste ilminguteta nagu näiteks galaktorröa, günekomastia, kõrvalekalde kilpnäärme funktsiooni testides: L-türoksiini (vaba türoksiin, türoksiin, trijoodtüroniin) taseme vähenemine ja türeotropiini taseme suurenemine tavaliselt ilma kliiniliste ilminguteta, luu metabolismi häired (plasma kaltsiumi ja vere 25-hüdroksükolekaltsiferooli vähenemine), mille tulemusena tekib osteomalaatsia/osteoporoos; vere kolesteroolisisalduse tõus, kaasa arvatud HDLkolesterool ja triglütseriidid.
Psühhiaatrilised häired Harv Väga harv	Nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid, depressioon, anoreksia, rahutus, agressioon, agitatsioon, segasus seisund. Psühhooosi aktiveerumine.
Närvisüsteemi häired Väga sage Sage Aeg-ajalt Harv Väga harv	Pearinglus, ataksia, uimasus, väsimus. Peavalu, diploopia, akommodatsioonihäired (nt hägune nägemine). Ebanormaalsed tahtmatud liigutused (nt treemor, <i>asterixis</i> , düstoonia, tikid), nüstagm. Orofatsiaalne düskineesia, silmade liigutamise häired, kõnelemise häired (nt düsartria, ebaselge kõne), koreoatetoos, perifeerne neuropaatia, paresteesia ja parees. Maitsetundlikkuse häired, maligne neuroleptiline sündroom.
Silma kahjustused Sage Harv Väga harv	Diploopia, akommodatsioonihäired (nt hägune nägemine) Okulomotoorsed häired Nägemishäired (läätsa tuhmumised), konjunktiviit, silma siserõhu tõus
Kõrva ja labürindi kahjustused Väga harv	Kuulmishäired nt tinnitus, hüperakuusia, hüpoakuusia, helikõrguse tajumise häired.
Südame häired Harv Väga harv	Südame erutusjuhte häired, hüpertensioon või hüpotensioon. Bradükardia, arütmia, atrioventrikulaarne blokaad koos minestamisega, tsirkulatoorne kollaps, südame paispuudulikkus, koronaartõve halvenemine, tromboflebiit, trombemboolia (nt kopsu emboolia).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Väga harv	Kopsude ülitundlikkus, mida iseloomustavad nt palavik, düspnoe, pneumoniit või pneumoonia.
Seedetrakti häired Väga sage Sage Aeg-ajalt Harv Väga harv	Iiveldus, oksendamine. Suukuivus. Kõhulahtisus, kõhukinnisus. Kõhuvalu. Glossiit, stomatiit, pankreatiit.
Maksa ja sapiteede häired Väga sage Sage Aeg-ajalt Harv Väga harv	Suurenenud gamma-GT (maksaensüümide indutseerimise tõttu), mis enamasti pole kliiniliselt oluline. Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres. Transaminaaside aktiivsuse tõus. Kolestaatiline hepatiit, parenhümatosne (hepatotsellulaarne) või segatüüpi, kollatõbi. Granulomatosne hepatiit, maksapuudulikkus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage Aeg-ajalt Harv Väga harv	Allergiline dermatiit, urtikaaria, mis võib olla äge. Eksfoliatiivne dermatiit ja erütrodermia. Süsteemne erütematosne luupus, pruuritus. Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, fotosensitiivsus, multiformne ja nodoosne erüteem, nahapigmentatsiooni muutused, purpura, akne, hüperhidroos, juuste väljalangemine; hirsutismist. On järjest enam tõendeid geneetiliste markerite ja naha kõrvaltoimete, nagu SJS, TEN, DRESS, AGEP ja makulopapuloosne lööve esinemise suhtes. Euroopa ja Jaapani päritolu patsientidel on nendest kõrvaltoimetest teatatud seoses karbamasepiini kasutamise ja HLA-A*3101 alleeli esinemisega. Teist markerit, HLA-B*1502 seostatakse tugevalt SJS ja TEN esinemisega Hiina Hani ja Tai päritolu isikutel ja mõnedel teistel Aasia päritolu isikutel (vt lisainformatsiooni lõikudest 4.2 ja 4.4)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused Harv Väga harv	Lihasnõrkus. Artralgia, lihasvalu, lihasspasmid. On teateid vähenenud luu mineraalsest tihedusest, osteoporeosist ja murdudest patsientidel, kes saavad pikaajaliselt karbamasepiinravi. Toimemehhanismi, millega karbamasepiin luu ainevahetust mõjutab, ei ole kindlaks tehtud.
Neerude ja kuseteede häired Väga harv	Interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus, neerukahjustus (nt albuminuuria, hematuuria, oliguuria ja vere uurasisalduse tõus/asoteemia), sagenenud urineerimine, uriinipeetus.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme	

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid on tavaliselt seotud kesknärvi-, kardiovaskulaar- ja hingamissüsteemiga.

Kesknärvisüsteem. Kesknärvisüsteemi depressioon, desorientatsioon, somnolentsus, agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma; nägemishäired, ebaselge kõne, düsartria, nüstagmid, ataksia, düskineesia; algul hüperrefleksia ja hiljem hüporeflexia, krampid, psühhomotoorsed häired, müokloonused, hüpotermia, müdriaas.

Hingamissüsteem. Hingamisdepressioon, kopsuturse.

Kardiovaskulaarsüsteem. Tahhükardia, vererõhumuutused (hüpotensioon, mõnikord hüpertensioon), rütmihäired, ülejuhtehäired, EKGs QRS-kompleksi laienemine, minestus.

Seedetrakt: oksendamine, peristaltika aeglustumine.

Urogenitaaltrakt. Uriinipeetus, oliguuria või anuuria; vedeliku retentsioon, veeintoksikatsioon.

Laboratoorne leid. Hüponatreemia, võimalik metaboolne atsidoos, hüperglükeemia; kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine.

Ravi: spetsiifiline antidoot puudub. Maoloputus ja aktiivsöe manustamine, sümptomaatiline ravi intensiivravipalatis kardiomonitoringu ja elektrolüütide sisalduse korrigeerimisega (hüponatreemia oht!). Krampihoo korral manustada bensodiasepiini (nt diasepaam), teist antikonvulsanti (nt fenobarbitaal) või paraldehüüdi. Ettevaatust hingamise pärssumise suhtes!

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

Erisoovitused

Hüpotensioon: manustada i.v. dopamiini või dobutamiini

Südame rütmihäired: ravida individuaalselt

Krampid: manustada bensodiasepiini (nt diasepaami) või mõnda muud antikonvulsanti, nt fenobarbitooni (ettevaatusega, sest võib süvendada respiratoorset depressiooni) või paraldehüüdi.

Hüponatreemia (vee intoksikatsioon): vedeliku manustamise piiramine ja aeglane ning ettevaatlik 0,9% NaCl i.v. infusioon. Need meetmed võivad olla kasulikud ajukahjustuse ärahoidmiseks.

Soovitatud on aktiivsöe hemoperfusiooni. Teadete alusel on diureesi forsseerimine, hemodialüüs ja peritoneaaldialüüs osutunud kasutuks.

Tuleb arvestada, et 2. ja 3. üleannustamise järgsel päeval on võimalik sümptomatoloogia retsidiveerumine ja süvenemine, mis on tingitud ravimi aeglustunud imendumisest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AF01

Karbamasepiin on antiepileptiliste, neurotroopsete ja psühhotroopsete omadustega dibensasepiini derivaat. Oma keemiliselt struktuurilt on ta sarnane tritsükliliste antidepressantidega ja toimelt fenütoiiniga. Täpsed elektrofüsioloogilised ja biokeemilised toimemehhanismid ei ole teada.

Karbamasepiin pidurdab sünaptilist ülekannet. Suurtes annustes indutseerib karbamasepiin posttetaanilise toime potentsiaali vähenemist. Valu vähenemine kolmiknärv neuralgia korral on põhjustatud ülekande pärssimisest kolmiknärv tuumas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Karbamasepiin (sõltuvalt ravimvormist) imendub suhteliselt aeglaselt ja peaaegu täielikult. Imendumise poolväärtusaeg on 8,5 tundi (individuaalselt 1,72...12 tundi). Pärast ühekordse annuse manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon täiskasvanutel 4...16 tunni jooksul (väga harva 35 tunni jooksul), lastel 4...6 tunni pärast.

Pikendatud toimeajaga tablettide kasutamisel on plasmakontsentratsioon madalam kui mittemodifitseeritud toimega tablettidel. Karbamasepiini ja tema metaboliidi karbamasepiin-10,11-epoksiidi plasmakontsentratsioon kõigub vähem, kui manustatakse pikendatud toimeajaga tablette 8...12-tunniste intervallidega. Püsikontsentratsioon saabub 2...8 päeva jooksul. Otsest seost karbamasepiini annuse ja plasma püsikontsentratsiooni vahel ei esine.

Toime saabub, kui ravimi kontsentratsioon on plasmas 4...12 mikrogrammi/ml. Kui plasmakontsentratsioon ületab 20 mikrogrammi/ml, võib patsiendi seisund halveneda. Kolmiknärv neuralgia väheneb, kui plasmakontsentratsioon on 5...8 mikrogrammi/ml. Kõrvaltoimed tekivad plasmakontsentratsioonil 8...9 mikrogrammi/ml.

Seondumine plasmavalkudega. Plasmavalkudega seondub 70...80% ning see püsib konstantsena, kui ravimi kontsentratsioon plasmas on kuni 50 mikrogrammi/ml. Karbamasepiini farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit karbamasepiin-10,11-epoksiid seondub plasmavalkudega 48...53%.

(Farmakoloogilised koostoimed vt punkt 4.5.)

Jaotuvus. Ravimi jaotuskoefitsient on 0,8...1,9 l/kg. Karbamasepiini kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on 33% võrra madalam kui plasmas. Karbamasepiini kontsentratsioon süljes sõltub seondumata ravimi hulgast ning on vastavuses ravimi kontsentratsiooniga plasmas (20...30%). Karbamasepiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima (kontsentratsioon rinnapiimas on 58% plasmakontsentratsioonist). Seepärast võib rinnalapse plasmakontsentratsioon võrdne olla ravimi kontsentratsiooniga rinnapiimas.

Metabolism. Maksas karbamasepiin oksüdeerub, deaminoseerub, hüdroksüülub ja seondub glükuroonhappega. Karbamasepiinil on uriinis identifitseeritud 7 metaboliiti. Kõige rohkem on trans-10,11-dihüdroksü-10,11-dihüdrokarbamasepiini, mis on inaktiivne. Põhilist krambivastast toimet omab karbamasepiin-10,11-epoksiid, mida on 0,1...2%.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg. Karbamasepiini üksikannuse eliminatsiooni poolväärtusaeg on ca 36 tundi (18...65 tundi). Pikaajalisel ravil see väheneb ensümaatilise induktsiooni tagajärjel ca 50%. Kombineeritud ravil koos teiste antiepileptikumidega on poolväärtusaeg lühem (6...10 tundi) kui monoteraapia korral (11...13 tundi), lastel on see lühem kui täiskasvanutel ja vastsündinutel pikem kui imikutel.

Eliminatsioon. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist elimineerub 72% annusest neerude kaudu metaboliitidena. 28% eritub roojaga, osaliselt muutumatul kujul. Uriiniga erituvast ravimist on muutumatul kujul 2...3 %.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Vt 4.9.

Krooniline toksilisus

Pärast karbamasepiini annuste 50, 100 ja 200 mg/kg ööpäevas suukaudset manustamist rottidele 24 nädala jooksul organkahjustusi ei leitud.

Pärast 52 nädalat kestnud annuse 100 mg/kg ööpäevas manustamist koertele mürgistuse tunnuseid ei leitud.

Reproduktsoonitoksilisus

Alates 1963. aastast kõigi teratoloogiliste leidude analüüsimise tulemusena ei leitud karbamasepiinil teratogeenset toimet katseloomadele.

Hiljutistel katsetel täheldati, et terapeutilises annuses puudub karbamasepiinil (vastupidiselt mitmetele teistele epilepsiaavastastele ravimitele) teratogeenne toime hiirtele, kes on eriti tundlikud karbamasepiini toimele. Ainult emasloomadele ja lootele toksilises annuses täheldati vähestel juhtudel väärarengut (nt suulaelõhe).

Reproduktiooni katsed rottidel näitasid, et karbamasepiini väga suurte annuste manustamine ei mõjuta fertiilsusindeksit, implantatsiooni, absorptsiooniindeksit, ega eluvõimeliste poegade arvu.

Kogemused karbamasepiini kasutamisest raseduse esimesel trimestril on olemas 500 raseda kohta. Erinevate väärarengute tekkimist on esinenud seoses karbamasepiini ja teiste antikonvulsantide kasutamisega, kuid ei ole kindel, et karbamasepiin on täiel määral nende patoloogiate põhjuseks. Põhjuslikke seoseid haiguse ja/või geneetiliste faktoritega ei saa välistada. Erinevate epidemioloogiliste uuringutega on määratud 1% risk *spina bifida* tekkimiseks.

Kartsinogeensus

Rottidel põhjustas 2 aastane karbamasepiini ravi maksa kartsinoomi sageduse tõusu normaalse eluea lõpus. Puuduvad andmed selle katse olulisuse kohta inimesele.

Mutageensus

In-vitro loomkatsetel ei täheldatud karbamasepiinil mutageenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ammooniummetakrülaatkopolümeeri 30% dispersioon, tüüp B, metakrüülhappe - etüülakrülaatkopolümeeri (1:1) 30% dispersioon, glütserooltriatsetaat, talk, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC ja alumiiniumblisterpakend: 200 mg või 400 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid; 50 tk pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Finlepsin 200 mg: 250899
Finlepsin 400 mg: 250999

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

09.04.1999/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014