

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Finlepsin, 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 200 mg karbamasepiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged ümarad tabletid, diameetriga 9,9...10,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia. Kolmiknärvi neuralgia ja glossofarüngeaalneuralgia. 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. Terapeutilised annused on 400...1200 mg ööpäevas, jagatuna 3...4 üksikannuseks.

Üldiselt ei tohiks ületada ööpäevast annust 1200 mg. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohiks ületada 1600 mg, sest kõrvaltoimete tekkimine on seotud annuse suurendamisega.

Individuaalsetel juhtudel võivad annused märkimisväärselt erineda üldistest alg- ja säilitusannustest (metabolismi kiirenemine ensümaatilise induktsiooni või ravimite koostoimete tõttu kombineeritud ravi). Üleminekul karbamasepiinpreparaadilt mõne teise antiepileptikumi kasutamisele tuleb ravi katkestamisel annust vähendada järk-järgult. Võimalusel kasutada monoteeraapiat. Ravi peaks toimuma spetsialisti järelevalve all.

Epilepsia. Täiskasvanutel soovitatakse algannuseks 200...400 mg (1...2 tabletti) ööpäevas, annust suurendada aeglaselt säilitusannuseni 800...1200 mg. Lastele soovitatakse säilitusannuseks tavaliselt 10...20 mg/kg ööpäevas.

Soovitatakse järgmisi annuseid:

	<u>Algannus ööpäevas</u>	<u>Säilitusannus ööpäevas</u>
Täiskasvanud	200 mg 1 kord	200...400 mg kolm korda
Lapsed*		
1...5-aastased	100 mg üks või kaks korda	200 mg üks või kaks korda
6...10-aastased lapsed	100 mg kaks korda	200 mg kolm korda
11...15-aastased lapsed	100 mg kaks kuni kolm korda	200 mg kolm kuni viis korda

* *Märkused:* Alla 4-aastastel lastel alustada ravi ööpäevase annusega 20...60 mg/ööpäevas.

Optimaalse annuse saavutamiseks suurendada annust ülepäeviti 20...60 mg võrra. Üle 4-aastastel lastel võib algannuseks olla 100 mg ööpäevas. Seda annust võib suurendada kuni 100 mg ülepäeviti või kord nädalas kuni optimaalse annuse saavutamiseni. Eelpoolnimetatud annuseid ei tohiks ületada.

Kolmiknärvi neuralgia, glossofarüngeaalneuralgia. Algannuseks on 200...400 mg ööpäevas ühe või kahe üksikannusena. Annust võib suurendada kuni 400...800 mg-ni ööpäevas, manustatuna keskmiselt 2...4 üksikannusena kuni valu kadumiseni. Mõnedel juhtudel võib valuhoogude profülaktikaks ravi jätkata väikese säilitusannusega (400 mg jaotatuna 2 üksikannuseks).

Vanemaealistel ja tundlikel patsientidel on algannuseks 200 mg ööpäevas (kaks korda 0,5 tabletti).

Alkoholi abstinentsisündroomi hoogude profülaktikaks statsionaarses ravis. Keskmise ööpäevane annus on 600 mg jaotatuna kolmeks üksikannuseks. Üksikjuhtudel võib annust suurendada kuni 1200 mg (2 tabletti 3 korda päevas).

Karbamasepiini kombineerimine delirium tremensi korral koos sedatiivsete-hüpnootiliste ravimitega ei ole soovitatav.

Hädavajalik on plasmakontsentratsiooni regulaarne kontroll.

Kesknärvisüsteemi ja vegetatiivsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu (vt abstinentsi sümptome kõrvaltoimete alalõigus) on vajalik ravi teostamine hoolika järelvalve all.

Valud diabeetilise neuropaatia korral. Keskmise ööpäevane annus on 600 mg jaotatuna 3 üksikannuseks. Erandjuhtudel võib määrata kuni 1200 mg ööpäevas jaotatuna 3 üksikannuseks.

Tablette saab poolitada. Tablette tuleb võtta koos mõningase koguse vedelikuga söögi ajal või pärast sööki. Mõnedel juhtudel on ööpäevase annuse jaotamisel 4...5 üksikannuseks saavutatud osaline ravitoime.

Ravi kestus sõltub näidustustest ning patsiendi individuaalsest reaktsioonist. Ilma arsti korralduseta ei tohi patsient ravi jätkata.

Üldiselt on antiepileptiline ravi alati pikaajaline. Ravi kestuse või ravi katkestamise peab määrama igal individuaalsel juhul eraldi ning spetsialisti poolt. Üldiselt soovitatakse annuse vähendamist ja ravi katkestamist kaaluda pärast 2...3-aastast hoogudevaba perioodi.

Ravi katkestamine peab toimuma järk-järgult 1...2 aasta jooksul. Lastel tuleb arvestada kehakaalu suurenemist. EEG leid ei tohi olla halvenenud.

Neuralgiate ravis säilitusannustes peab olema saavutatud valudest vabanemine mõne nädal jooksul. See tuleb välja selgitada hoolika annuse vähendamise teel, kuna on esinenud ka spontaanseid remissioone. Valuhoogude kordumisel jätkata ravi säilitusannustega.

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 suurenedagi 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 ilmnunud (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, va 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 esinemise 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 ga.

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 a, 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

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

Ristuv allergia võib esineda ka karbamasepiini ja fenütoiini puhul.

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

Muud hoiatused

Finlepsin'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.

Finlepsin'i kasutamisel koos peroraalsete kontratseptiividega on teatatud tsüklivälisest veritsusest. Finlepsin võib mõjutada peroraalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu tuleks fertiilses eas naistel kaaluda alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Finlepsin 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).

Finlepsin-ravi järsk lõpetamine võib esile kutsuda krampide teket. Kui ravi Finlepsin'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: dekstropropoksüfeen, 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 itrakonasoole, ketokonasoole, flukonasoole, vorikonasoole).

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 plasmal

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, valnoktamiid ja valpromiid.

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

Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni võivad vähendada:

Allpool nimetatud ainete kasutamisel võib olla vajalik Finlepsin'i annuse kohaldamine.

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

Antineoplastilised ravimid: tsisplatiin või doksorubitsiin.

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 plasmal ning 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, etosuksimiid, felbamaat, lamotrigiin, okskarbasepiin, primidoon, tiagabiin, topiramaat, valproehape, zonisamiid. Fenütoiini sisaldus võib suureneada või väheneda, mefenütoiini kontsentratsioon võib mõningatel juhtudel suureneada.

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 suureneeda.

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 monoterapias 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 väärarendid.
- 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 kasutatavad 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 märkimisväärset 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.

<p>Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage Sage Harv Väga harv</p>	<p>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</p>
<p>Immuunsüsteemi häired Harv Väga harv</p>	<p>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.</p>
<p>Endokriinsüsteemi häired Sage</p>	<p>Ödeem, vedelikupeetus, kehakaalu tõus, hüponatreemia ja vere osmolaarsuse vähenemine antidiureetilisele hormoonile (ADH) sarnaste ilmingute tõttu, põhjustades harva veeintoksikatsiooni, millega kaasnevad letargia, oksendamine, peavalu, segasusseisund,</p>

Väga harv	neuroloogilised häired. Prolaktiini taseme tõus veres koos või ilma kliiniliste ilminguteta nagu näiteks galaktorröa, günekomastia, kõrvalekalded 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, segasusseisund. Psühhoosi 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 (läätse 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.

<p>Maksa ja sapiteede häired Väga sage</p> <p>Sage Aeg-ajalt Harv</p> <p>Väga harv</p>	<p>Suurenenud gamma-GT (maksaensüümide indutseerimise tõttu), mis enamasti pole kliiniliselt oluline.</p> <p>Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres. Transaminaaside aktiivsuse tõus.</p> <p>Kolestaatiline hepatiit, parenhümatosne (hepatotsellulaarne) või segatüüpi, kollatõbi. Granulomatoosne hepatiit, maksapuudulikkus.</p>
<p>Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage</p> <p>Aeg-ajalt Harv</p> <p>Väga harv</p>	<p>Allergiline dermatiit, urtikaaria, mis võib olla äge.</p> <p>Eksfoliatiivne dermatiit ja erütrodermia. Süsteemne erütematoosne luupus, pruuritus. Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, fotosensitiivsus, multiformne ja nodoosne erütem, nahapigmentatsiooni muutused, purpura, akne, hüperhidroos, juuste väljalangemine; hirsutismist.</p> <p>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)</p>
<p>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused Harv</p> <p>Väga harv</p>	<p>Lihasnõrkus.</p> <p>Artralgia, lihaskrambid, 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.</p>
<p>Neerude ja kuseteede häired Väga harv</p>	<p>Interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus, neerukahjustus (nt albuminuuria, hematuuria, oliguuria ja vere uurasisalduse tõus/asoteemia), sagenenud urineerimine, uriinipeetus.</p>
<p>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Väga harv</p>	<p>Seksuaalfunktsiooni häired/impotentsus, spermatogeneesi häired (vähenenud sperma hulk ja/või liikuvus).</p>

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, krambid, 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, veintoksikatsioon.

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

Ravi: spetsiifiline antidoot puudub. Maoloputus ja aktiivsõe manustamine, sümptomaatiline ravi intensiivravipalatis kardiomonitoringu ja elektrolüütide sisalduse korrigeerimisega (hüponatreemia oht!). Krambihoo 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

Krambid: 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 aktiivsõe 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 fenütoiniga. 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 plasma-kontsentratsioon täiskasvanutel 4...16 tunni jooksul (väga harva 35 tunni jooksul), lastel 4...6 tunni pärast. Plasmakontsentratsioon on annusest lineaarses sõltuvuses.

Suspensiooni manustamisel saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon kiiremini kui tablettide või toimeaine pikenenud vabanemisega tablettide kasutamisel. Toimeaine pikenenud vabanemisega tablettide kasutamisel on plasmakontsentratsioon madalam kui mitte-modifitseeritud toimega tablettidel. Püsikontsentratsioon saabub 2...8 päeva jooksul. Otsest seost karbamasepiini annuse ja

plasma püsikontsentratsiooni vahel ei esine. Toimeaine pikenenud vabanemisega tablettide kasutamisel iga 8...12 tunni järel on karbamasepiinil ja karbamasepiin-10,11-epoksiidil leitud ainult tagasihoidlikku keskmist plasmakontsentratsiooni kõikumisi.

Toime saabub, kui ravimi kontsentratsioon on plasmas 4...12 mikrogrammi/ml. Kui plasmakontsentratsioon ületab 20 mikrogrammi/ml, võib patsiendi seisund halveneda. Kolmiknärvi neuralgia väheneb, kui plasmakontsentratsioon on 5...8 mikrogrammi/ml. Kõrvaltoimed tekkivad 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 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 seandumata 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-dihüdrokarmamasepiini, 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 monoterapia korral (11...13 tundi), lastel on see lühem kui täiskasvanutel ja vastündinutel 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

Želatiin, magneesiumstearaat, naatriumkroskarmelloos, mikrokristalliline tselluloos.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge PVC/PVDC blisterpakend, kaetud Pergamyne/Al blisteriga.
200 mg 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

250799

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

09.04.1999/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014