

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 400 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 400 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'ESL 400' ja teisel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Exalief on näidustatud lisaravina täiskasvanutel, kellel esineb partsiaalseid epilepsiahooge sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Exaliefi tuleb kasutada lisaks olemasolevale krambivastasele ravile. Soovitatav algannus on 400 mg üks kord päevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord päevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 5.1).

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest Exaliefi kasutamise ohutuse kohta neil patsientidel on vähe teavet.

Lapsed

Exaliefi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;
- $CL_{CR} 30$ – 60 ml/min: algannus 400 mg üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg üks kord päevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbasepiini farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Exaliefi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbasepiin) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Teadaolev teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Exaliefiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Exalief võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Exaliefi kasutamisel on soovitatav kasutada lisaks mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Nagu muudegi epilepsiaravimite kasutamisel, on soovitatav ravi katkestamisel Exaliefiga teha seda järkjärgult, et võimalikult vähendada krampihoogude sagenemise riski.

Exaliefi kasutamine samaaegselt okskarbasepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada aktiivsete metaboliitide ülemäära taset.

Teiste epilepsiaravimite kasutamise katkestamise kohta ravi ajal Exaliefiga (üleminek monoteraapiale) kogemused puuduvad.

Platseebokontrolliga lisauuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,1%-l Exaliefiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb Exaliefi kasutamine katkestada.

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel ei ole tõsiseid kutaanseid reaktsioone esinenud. HLA-B*1502 alleeli olemasolu hani hiina ja tai päritoluga isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkeriskiga nende ravimisel karbamasepiiniga. Seepärast tuleb hani hiina ja tai päritoluga uuringus osalejaid alati võimaluse korral selle alleeli olemasolu suhtes skriinida enne ravi alustamist karbamasepiiniga või sellele keemiliselt lähedaste ühenditega. Teistel rahvustel esineb HLA-B*1502 alleeli tühisel määral. Alleel HLA-B*1502 Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkega valgest rassist isikutel ei seondu.

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena vähem kui 1%-l Exaliefiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb Exaliefi kasutamine katkestada.

Exaliefi mõju primaarsetele generaliseerunud krampihoogudele ei ole uuritud. Seepärast ei ole soovitatav ravimit neil patsientidel kasutada.

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab Exaliefi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaati muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel. Võimalik, et koos Exaliefiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Exaliefiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Exaliefi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Exaliefiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19.

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbasepiinatsetaadi (800 mg kord päevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda päevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinepoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada Exaliefi annust. Patsiendiuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topelnägemine (11,4% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 2,4% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga), koordinatsioonihäired (6,7% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 2,7% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga) ja pearinglus (30,0% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 11,5% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga). Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg kasutamisel üks kord päevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kontsentratsioon keskmiselt 31–33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31–35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada Exaliefi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbepiini ja lamotrigiini põhiline metabolismisatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbepiinatsetaati 1200 mg üks kord päevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised kasutama ravi ajal Exaliefi ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga (800 mg kord päevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Varfariin

Eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaati 1200 mg kasutamine üks kord päevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbepiinatsetaati transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoonekonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Mitme epilepsiaravimi koos kasutamisel võib

suureneda sünnidefektide risk võrreldes monoterapiaga, mistõttu on tähtis kasutada alati võimaluse korral monoterapiat. Fertiilses eas või sünnitamisvõimelised naised peavad konsulteerima eriarstiga. Kui naine soovib rasestuda, tuleb epilepsiaravi uuesti läbi vaadata. Epilepsiaravi ei tohi järsult katkestada, sest see võib põhjustada läbimurde-krambihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka lapsele.

Rasedus

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt jaotist "Fertiilsus"). Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Exaliefi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoterapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada väärengute riski suurenemise võimalikkusest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagnoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimitest põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Eslikarbasepiinatsetaadi on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaati imendub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin rinnapiima imendunud. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal Exaliefiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Rottidel ja hiirtel uuriti eslikarbasepiinatsetaadi võimalikku kahjulikku mõju vanematele ja F1-põlvkonnale. Fertiilsusuuringus isas- ja emasrottidega täheldati emasrottide sigivuse langust eslikarbasepiinatsetaadi mõjul. Fertiilsusuuringus hiirtega täheldati mõju embrüo arengule, mõju võis aga tuleneda ka suuremast kollakehapuudulikkusest ja seega viidata fertiilsuse langusele. Hiirtel suurenes suurte kõrvalekallete ja suurte luustikupatoloogiate esinemissagedus. Ei rottidel ega hiirtel ei täheldatud mõju F1 fertiilsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võime neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Platseebokontrolliga uuringutes 1192 täiskasvanud patsiendiga, kellel esines partsiaalseid epilepsiahooge (856 patsienti kasutas eslikarbasepiinatsetaati ja 336 platseebot), tekkis kõrvaltoimeid 45,3% patsientidest, kes kasutasid eslikarbasepiinatsetaati, ja 24,4% patsientidest, kellele manustati platseebot.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Allpool tabelis on kõik kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebo kasutamisel ning rohkem kui 1 patsiendil, loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired			isu suurenemine, isu vähenemine, hüponatreemia, elektrolüütide tasakaaluhäire, kahheksia, dehüdratsioon, rasvumine	
Psühhiaatrilised häired			unetus, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüperaktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, stress, psühhootiline häire	
Närvisüsteemi häired	pearinglus*, unisus	peavalu, koordinatsioonihäired*, tähelepanuhäired, treemor	mäluhäire, tasakaaluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, autonoomse närvisüsteemi häire, ajuataksia, väikeaju sündroom, <i>grand mal</i> epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, unefaasi rütmihäire, nüstagm, kõnehäire, düsartria, hüpesteesia, ageusia, põletustunne	
Silma kahjustused		diploopia*, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüpereemia, sakaadilised silmaliigutused, silmavalu	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	kõrvavalu, hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia, siinusbradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon, hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon	

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			düsfoonia, epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, duodeniit, ebamugavustunne ülakõhus, igemete hüperplaasia, gingiviit, ärritunud soole sündroom, veriroe, valulik neelamine, ebamugavustunne maos, stomatiit, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeetsia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, küünte kahjustus, nahakahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			müalgia, seljavalu, kaelavalu	
Neerude ja kuseteede häired			nüktuuria, kuseteede nakkus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			menstruatsioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire	asteenia, halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse, ravimi kõrvaltoime, perifeerne külmatunne	
Uuringud			vererõhu langus, kehakaalu langus, diastoolse vererõhu langus, vererõhu tõus, süstoolse vererõhu langus, vere naatriumisisalduse vähenemine, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, südame tegevuse kiirenemine, transaminaaside taseme tõus, triglütseriidide taseme tõus, vaba trijoodtüroniini (T3) taseme langus, vaba türoksiini (T4) taseme langus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, liigesevigastus, mürgistus, nahavigastus	

* Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbepiinatsetaadiga ravitud patsientidel esines diploopiat, koordinatsioonihäireid ja peeringlust sagedamini.

Eslikarbepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, süngoop, bradükardia). Eslikarbepiinatsetaadiga ravitud patsientidel teise ega kõrgema astme atrioventrikulaarset blokaadi ei täheldatud.

Eslikarbepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platsebo-kontrollitud uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, rasked kutaansed reaktsioonid (nt Stevensi-Johnsoni sündroom), süsteemne erütematoosluupus või raskekujulised südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi Exaliefiga välistada.

4.9 Üleannustamine

Exaliefi tahtmatu üleannustamise korral on esinenud selliseid kesknärvisüsteemi sümptomeid nagu vertiigo, ebastabiilne kõnnak ja hemiparees. Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: epilepsiaravimid, karboksamidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaazundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, takistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja hoides sellega alal neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krampihoogude teke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eslikarbepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust on tõestatud kolmes III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1049 täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbepiinatsetaati testiti annustes 400 mg, 800 mg ja 1200 mg üks kord päevas. Eslikarbepiinatsetaat 800 mg üks kord päevas ja 1200 mg üks kord päevas vähendasid epilepsiahoogude sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krampihoogude esinemissagedus vähenes 50% võrra, oli kõikides III faasi uuringutes platseeborühmas 19%, eslikarbepiinatsetaati 400 mg/päevas manustanud rühmas 21%, eslikarbepiinatsetaati 800 mg/päevas manustanud rühmas 34% ja eslikarbepiinatsetaati 1200 mg/päevas manustanud rühmas 36%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbepiinatsetaat muundub ulatuslikult eslikarbepiiniks. Eslikarbepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbepiini $t_{\max}$

saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust. Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaati biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdrolüütilise esmase metabolismi teel. Eslikarbasepiini maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max}) saavutatakse 2–3 tundi pärast annust ning plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20–24 tundi. Uuringutes tervete uuringus osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10–20 tundi ja 13–20 tundi. Vähemtähtsad plasmas sisalduvad metaboliidid on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaati ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest aktiveerumist.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Eslikarbasepiini farmakokineetika on vahemikus 400–1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel. Uuring kerge kuni raskekujulise neerukahjustusega patsientidega näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Exaliefiga ravimisel on soovitatav kohandada annust patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiini farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete uuringus osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide kroonilise toksilisuse uuringutes täheldati neurotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva neuropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Kroonilise toksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud erilist ohtu inimesele ei näita.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
kroskarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Exalief 400 mg tabletid on pakitud alumiinium/alumiinium või alumiinium/PVC blistritesse pappkarpides, mis sisaldavad 7, 14 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado – Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99

e-post: info@bial.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 21.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 600 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'ESL 600' ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada kaheks võrdseks pooleks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Exalief on näidustatud lisaravina täiskasvanutel, kellel esineb partsiaalseid epilepsiahooget sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Exaliefi tuleb kasutada lisaks olemasolevale krambivastasele ravile. Soovitatav algannus on 400 mg üks kord päevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord päevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 5.1).

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest Exaliefi kasutamise ohutuse kohta neil patsientidel on vähe teavet.

Lapsed

Exaliefi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: algannus 400 mg üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg üks kord päevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbasepiini farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Exaliefi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbasetiin) või ravimi ükskõik millise ainega suhtes.

Teadaolev teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Exaliefiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Exalief võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Exaliefi kasutamisel on soovitatav kasutada lisaks mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Nagu muudegi epilepsiaravimite kasutamisel, on soovitatav ravi katkestamisel Exaliefiga teha seda järkjärgult, et võimalikult vähendada krampihoogude sagenemise riski.

Exaliefi kasutamine samaaegselt okskarbasetiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada aktiivsete metaboliitide ülemäära taset.

Teiste epilepsiaravimite kasutamise katkestamise kohta ravi ajal Exaliefiga (üleminek monoteraapiale) kogemused puuduvad.

Platseebokontrolliga lisauuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,1%-l Exaliefiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb Exaliefi kasutamine katkestada.

Eslikarbasetiinatsetaadi kasutamisel ei ole tõsiseid kutaanseid reaktsioone esinenud. HLA-B*1502 alleeli olemasolu hani hiina ja tai päritoluga isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekke riskiga nende ravimisel karbamasepiiniga. Seepärast tuleb hani hiina ja tai päritoluga uuringus osalejaid alati võimaluse korral selle alleeli olemasolu suhtes skriinida enne ravi alustamist karbamasepiiniga või sellele keemiliselt lähedaste ühenditega. Teistel rahvustel esineb HLA-B*1502 alleeli tühisel määral. Alleel HLA-B*1502 Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkega valgest rassist isikutel ei seondu.

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena vähem kui 1%-l Exaliefiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasetiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasetiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb Exaliefi kasutamine katkestada.

Exaliefi mõju primaarsetele generaliseerunud krampihoogudele ei ole uuritud. Seepärast ei ole soovitatav ravimit neil patsientidel kasutada.

Eslikarbasetiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab Exaliefi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel. Võimalik, et koos Exaliefiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Exaliefiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Exaliefi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Exaliefiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19.

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbasepiinatsetaadi (800 mg kord päevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda päevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada Exaliefi annust. Patsiendiuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topeltnägemine (11,4% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 2,4% katsealustest samaaegse karbamasepiinita), koordinatsioonihäired (6,7% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 2,7% katsealustest samaaegse karbamasepiinita) ja pearinglus (30,0% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 11,5% katsealustest samaaegse karbamasepiinita). Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbasepiinatsetaadi 1200 mg kasutamisel üks kord päevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kontsentratsioon keskmiselt 31–33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31–35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada Exaliefi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbepiini ja lamotrigiini põhiline metabolismisatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbepiinatsetaati 1200 mg üks kord päevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised kasutama ravi ajal Exaliefi ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga (800 mg kord päevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Varfariin

Eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaati 1200 mg kasutamine üks kord päevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbepiinatsetaati transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, süda ja veresoonekonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Mitme epilepsiaravimi koos kasutamisel võib

suureneda sünnidefektide risk võrreldes monoterapiaga, mistõttu on tähtis kasutada alati võimaluse korral monoterapiat. Fertiilses eas või sünnitamisvõimelised naised peavad konsulteerima eriarstiga. Kui naine soovib rasestuda, tuleb epilepsiaravi uuesti läbi vaadata. Epilepsiaravi ei tohi järsult katkestada, sest see võib põhjustada läbimurde-krambihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka lapsele.

Rasedus

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt jaotist "Fertiilsus"). Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Exaliefi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoterapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada väärengute riski suurenemise võimalikkusest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagnoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimitest põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Eslikarbasepiinatsetaadil on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaati imendub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin rinnapiima imendunud. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal Exaliefiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Rottidel ja hiirtel uuriti eslikarbasepiinatsetaadi võimalikku kahjulikku mõju vanematele ja F1-põlvkonnale. Fertiilsusuuringus isas- ja emasrottidega täheldati emasrottide sigivuse langust eslikarbasepiinatsetaadi mõjul. Fertiilsusuuringus hiirtega täheldati mõju embrüo arengule, mõju võis aga tuleneda ka suuremast kollakehapuudulikkusest ja seega viidata fertiilsuse langusele. Hiirtel suurenes suurte kõrvalekallete ja suurte luustikupatoloogiate esinemissagedus. Ei rottidel ega hiirtel ei täheldatud mõju F1 fertiilsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võime neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Platseebokontrolliga uuringutes 1192 täiskasvanud patsiendiga, kellel esines partsiaalseid epilepsiahooge (856 patsienti kasutas eslikarbasepiinatsetaati ja 336 platseebot), tekkis kõrvaltoimeid 45,3% patsientidest, kes kasutasid eslikarbasepiinatsetaati, ja 24,4% patsientidest, kellele manustati platseebot.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Allpool tabelis on kõik kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebo kasutamisel ning rohkem kui 1 patsiendil, loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired			isu suurenemine, isu vähenemine, hüponatreemia, elektrolüütide tasakaaluhäire, kahheksia, dehüdratsioon, rasvumine	
Psühhiaatrilised häired			unetus, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüperaktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, stress, psühhootiline häire	
Närvisüsteemi häired	pearinglus*, unisus	peavalu, koordinatsioonihäired*, tähelepanuhäired, treemor	mäluhäire, tasakaaluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, autonoomse närvisüsteemi häire, ajuataksia, väikeaju sündroom, <i>grand mal</i> epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, unefaasi rütmihäire, nüstagm, kõnehäire, düsartria, hüpesteesia, ageusia, põletustunne	
Silma kahjustused		diploopia*, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüpereemia, sakaadilised silmaliigutused, silmavalu	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	kõrvavalu, hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia, siinusbradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon, hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon	

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			düsfoonia, epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, duodeniit, ebamugavustunne ülakõhus, igemete hüperplaasia, gingiviit, ärritunud soole sündroom, veriroe, valulik neelamine, ebamugavustunne maos, stomatiit, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeetsia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, küünte kahjustus, nahakahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			müalgia, seljavalu, kaelavalu	
Neerude ja kuseteede häired			nüktuuria, kuseteede nakkus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			menstruatsioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire	asteenia, halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse, ravimi kõrvaltoime, perifeerne külmatunne	
Uuringud			vererõhu langus, kehakaalu langus, diastoolse vererõhu langus, vererõhu tõus, süstoolse vererõhu langus, vere naatriumisisalduse vähenemine, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, südame-tegevuse kiirenemine, transaminaaside taseme tõus, triglütseriidide taseme tõus, vaba trijoodtüroniini (T3) taseme langus, vaba türoksiini (T4) taseme langus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, liigesevigastus, mürgistus, nahavigastus	

* Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbepiinatsetaadiga ravitud patsientidel esines diploopiat, koordinatsioonihäireid ja peeringlust sagedamini.

Eslikarbepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, süntkoop, bradükardia). Eslikarbepiinatsetaadiga ravitud patsientidel teise ega kõrgema astme atrioventrikulaarset blokaadi ei täheldatud.

Eslikarbepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platsebo-kontrollitud uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, rasked kutaansed reaktsioonid (nt Stevensi-Johnsoni sündroom), süsteemne erütematoosluupus või raskekujulised südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi Exaliefiga välistada.

4.9 Üleannustamine

Exaliefi tahtmatu üleannustamise korral on esinenud selliseid kesknärvisüsteemi sümptomeid nagu vertiigo, ebastabiilne kõnnak ja hemiparees. Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: epilepsiaravimid, karboksamüidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaazundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, takistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja hoides sellega alal neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krampihoogude teke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eslikarbepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust on tõestatud kolmes III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1049 täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbepiinatsetaati testiti annustes 400 mg, 800 mg ja 1200 mg üks kord päevas. Eslikarbepiinatsetaat 800 mg üks kord päevas ja 1200 mg üks kord päevas vähendasid epilepsiahoogude sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krampihoogude esinemissagedus vähenes 50% võrra, oli kõikides III faasi uuringutes platseeborühmas 19%, eslikarbepiinatsetaati 400 mg/päevas manustanud rühmas 21%, eslikarbepiinatsetaati 800 mg/päevas manustanud rühmas 34% ja eslikarbepiinatsetaati 1200 mg/päevas manustanud rühmas 36%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbepiinatsetaat muundub ulatuslikult eslikarbepiiniks. Eslikarbepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbepiini t_{max}

saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust. Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbepiinatsetaadi annusest.

Jaotumine

Eslikarbepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbepiinatsetaati biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbepiiniks hüdrolüütilise esmase metabolismi teel. Eslikarbepiini maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max}) saavutatakse 2–3 tundi pärast annust ning plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20–24 tundi. Uuringutes tervete uuringus osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10–20 tundi ja 13–20 tundi. Vähemtähtsad plasmast sisalduvad metaboliidid on R-likarbepiin ja okskarbepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbepiin, R-likarbepiin ja okskarbepiin.

Eslikarbepiinatsetaati ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Uuringutes eslikarbepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest aktiveerumist.

Eritumine

Eslikarbepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Eslikarbepiini farmakokineetika on vahemikus 400–1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel. Uuring kerge kuni raskekujulise neerukahjustusega patsientidega näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Exaliefiga ravimisel on soovitatav kohandada annust patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Hemodialüüsiga eslikarbepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustus eslikarbepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2). Eslikarbepiini farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete uuringus osalejate ja patsientidega sugu eslikarbepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide kroonilise toksilisuse uuringutes täheldati neurotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva neuropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Kroonilise toksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud erilist ohtu inimesele ei näita.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
kroskarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Exalief 600 mg tabletid on pakitud alumiinium/alumiinium või alumiinium/PVC blistritesse pappkarpides, mis sisaldavad 30 või 60 tabletti.

Exalief 600 mg tabletid on pakitud lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarpides ja sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIAL – Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado – Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99
e-post: info@bial.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/007-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 21.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 800 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'ESL 800' ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada kaheks võrdseks pooleks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Exalief on näidustatud lisaravina täiskasvanutel, kellel esineb partsiaalseid epilepsiahooget sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Exaliefi tuleb kasutada lisaks olemasolevale krambivastasele ravile. Soovitatav algannus on 400 mg üks kord päevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord päevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 5.1).

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest Exaliefi kasutamise ohutuse kohta neil patsientidel on vähe teavet.

Lapsed

Exaliefi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: algannus 400 mg üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg üks kord päevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbasepiini farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Exaliefi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbasepiin) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Teadaolev teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Exaliefiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Exalief võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Exaliefi kasutamisel on soovitatav kasutada lisaks mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Nagu muudegi epilepsiaravimite kasutamisel, on soovitatav ravi katkestamisel Exaliefiga teha seda järkjärgult, et võimalikult vähendada krampihoogude sagenemise riski.

Exaliefi kasutamine samaaegselt okskarbasepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada aktiivsete metaboliitide ülemäära taset.

Teiste epilepsiaravimite kasutamise katkestamise kohta ravi ajal Exaliefiga (üleminek monoteraapiale) kogemused puuduvad.

Platseebokontrolliga lisauuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,1%-l Exaliefiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb Exaliefi kasutamine katkestada.

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel ei ole tõsiseid kutaanseid reaktsioone esinenud. HLA-B*1502 alleeli olemasolu hani hiina ja tai päritoluga isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkeriskiga nende ravimisel karbamasepiiniga. Seepärast tuleb hani hiina ja tai päritoluga uuringus osalejaid alati võimaluse korral selle alleeli olemasolu suhtes skriinida enne ravi alustamist karbamasepiiniga või sellele keemiliselt lähedaste ühenditega. Teistel rahvustel esineb HLA-B*1502 alleeli tühisel määral. Alleel HLA-B*1502 Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkega valgest rassist isikutel ei seondu.

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena vähem kui 1%-l Exaliefiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb Exaliefi kasutamine katkestada.

Exaliefi mõju primaarsetele generaliseerunud krampihoogudele ei ole uuritud. Seepärast ei ole soovitatav ravimit neil patsientidel kasutada.

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab Exaliefi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaati muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel. Võimalik, et koos Exaliefiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Exaliefiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Exaliefi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Exaliefiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19.

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbasepiinatsetaadi (800 mg kord päevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda päevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada Exaliefi annust. Patsiendiuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topelnägemine (11,4% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 2,4% katsealustest samaaegse karbamasepiinita), koordinatsioonihäired (6,7% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 2,7% katsealustest samaaegse karbamasepiinita) ja pearinglus (30,0% katsealustest samaaegse karbamasepiiniga, 11,5% katsealustest samaaegse karbamasepiinita). Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg kasutamisel üks kord päevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kontsentratsioon keskmiselt 31–33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31–35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada Exaliefi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbepiini ja lamotrigiini põhiline metabolismisatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbepiinatsetaati 1200 mg üks kord päevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised kasutama ravi ajal Exaliefi ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga (800 mg kord päevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Varfariin

Eslikarbepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord päevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaati 1200 mg kasutamine üks kord päevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbepiinatsetaati transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoonekonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Mitme epilepsiaravimi koos kasutamisel võib

suureneda sünnidefektide risk võrreldes monoterapiaga, mistõttu on tähtis kasutada alati võimaluse korral monoterapiat. Fertiilses eas või sünnitamisvõimelised naised peavad konsulteerima eriarstiga. Kui naine soovib rasestuda, tuleb epilepsiaravi uuesti läbi vaadata. Epilepsiaravi ei tohi järsult katkestada, sest see võib põhjustada läbimurde-krambihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka lapsele.

Rasedus

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt jaotist "Fertiilsus"). Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Exaliefi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoterapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada väärengute riski suurenemise võimalikkusest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagnoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimitest põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Eslikarbasepiinatsetaadil on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaati imendub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin rinnapiima imendunud. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal Exaliefiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Rottidel ja hiirtel uuriti eslikarbasepiinatsetaadi võimalikku kahjulikku mõju vanematele ja F1-põlvkonnale. Fertiilsusuuringus isas- ja emasrottidega täheldati emasrottide sigivuse langust eslikarbasepiinatsetaadi mõjul. Fertiilsusuuringus hiirtega täheldati mõju embrüo arengule, mõju võis aga tuleneda ka suuremast kollakehapuudulikkusest ja seega viidata fertiilsuse langusele. Hiirtel suurenes suurte kõrvalekallete ja suurte luustikupatoloogiate esinemissagedus. Ei rottidel ega hiirtel ei täheldatud mõju F1 fertiilsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võime neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Platseebokontrolliga uuringutes 1192 täiskasvanud patsiendiga, kellel esines partsiaalseid epilepsiahooge (856 patsienti kasutas eslikarbasepiinatsetaati ja 336 platseebot), tekkis kõrvaltoimeid 45,3% patsientidest, kes kasutasid eslikarbasepiinatsetaati, ja 24,4% patsientidest, kellele manustati platseebot.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Allpool tabelis on kõik kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebo kasutamisel ning rohkem kui 1 patsiendil, loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired			isu suurenemine, isu vähenemine, hüponatreemia, elektrolüütide tasakaaluhäire, kahheksia, dehüdratsioon, rasvumine	
Psühhiaatrilised häired			unetus, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, tähelepanematus/hüperaktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, stress, psühhootiline häire	
Närvisüsteemi häired	pearinglus*, unisus	peavalu, koordinatsioonihäired*, tähelepanuhäired, treemor	mäluhäire, tasakaaluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, ärrituvus, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, autonoomse närvisüsteemi häire, ajuataksia, väikeaju sündroom, <i>grand mal</i> epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, unefaasi rütmihäire, nüstagm, kõnehäire, düsartria, hüpesteesia, ageusia, põletustunne	
Silma kahjustused		diploopia*, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüpereemia, sakaadilised silmaliigutused, silmavalu	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	kõrvalvalu, hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia, siinusbradükardia	

Vaskulaarsed häired			hüpertensioon, hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			düsfoonia, epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, duodeniit, ebamugavustunne ülakõhus, igemete hüperplaasia, gingiviit, ärritunud soole sündroom, veriroe, valulik neelamine, ebamugavustunne maos, stomatiit, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeesia, nahaküüv, hüperhidroos, erüteem, küünte kahjustus, nahakahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			miialgia, seljavalu, kaelavalu	
Neerude ja kuseteede häired			nüktuuria, kuseteede nakkus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			menstruatsioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire	asteenia, halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse, ravimi kõrvaltoime, perifeerne külmatunne	
Uuringud			vererõhu langus, kehakaalu langus, diastoolse vererõhu langus, vererõhu tõus, süstoolse vererõhu langus, vere naatriumisisalduse vähenemine, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, südame tegevuse kiirenemine, transaminaaside taseme tõus, triglütseriidide taseme tõus, vaba trijoodtüroniini (T3) taseme langus, vaba türoksiini (T4) taseme langus	

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, liigesevigastus, mürgistus, nahavigastus	
--	--	--	--	--

* Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadiga ravitud patsientidel esines diploopiat, koordinatsioonihäireid ja pearinglust sagedamini.

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, süntkoop, bradükardia). Eslikarbasepiinatsetaadiga ravitud patsientidel teise ega kõrgema astme atrioventrikulaarset blokaadi ei täheldatud.

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platseebo-kontrollitud uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, rasked kutaansed reaktsioonid (nt Stevensi-Johnsoni sündroom), süsteemne erütematoosluupus või raskekujulised südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbasepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi Exaliefiga välistada.

4.9 Üleannustamine

Exaliefi tahtmatu üleannustamise korral on esinenud selliseid kesknärvisüsteemi sümptomeid nagu vertiigo, ebastabiilne kõnnak ja hemiparees. Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: epilepsiaravimid, karboksamüüli derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbasepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbasepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaatundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, takistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja hoides sellega alal neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbasepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krampihoogude tekke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbasepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust on tõestatud kolmes III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1049 täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbasepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbasepiinatsetaati testiti annustes 400 mg, 800 mg ja 1200 mg üks kord päevas. Eslikarbasepiinatsetaat 800 mg üks kord päevas ja 1200 mg üks kord päevas vähendasid epilepsiahoogude sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krampihoogude esinemissagedus vähenes 50% võrra, oli kõikides III faasi uuringutes platseeborühmas 19%, eslikarbasepiinatsetaati 400 mg/päevas manustanud rühmas 21%, eslikarbasepiinatsetaati 800 mg/päevas manustanud rühmas 34% ja eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg/päevas manustanud rühmas 36%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbasepiinatsetaati muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbasepiini $t_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust. Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaati biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdroülütilise esmase metabolismi teel. Eslikarbasepiini maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas ($C_{\max}$) saavutatakse 2–3 tundi pärast annust ning plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20–24 tundi. Uuringutes tervete uuringus osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10–20 tundi ja 13–20 tundi. Vähenemata plasmast sisalduvad metaboliidid on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaati ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värskele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest aktiveerumist.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuronidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuronid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuronidkonjugaadina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Eslikarbasepiini farmakokineetika on vahemikus 400–1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel. Uuring kerge kuni raskekujulise neerukahjustusega patsientidega näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Exaliefiga ravimisel on soovitatav kohandada annust patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2). Eslikarbasepiini farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete uuringus osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide kroonilise toksilisuse uuringutes täheldati neurotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva neuropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Kroonilise toksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud erilist ohtu inimesele ei näita.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
kroskarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Exalief 800 mg tabletid on pakitud alumiinium/alumiinium või alumiinium/PVC blistritesse pappkarpides, mis sisaldavad 20, 30, 60 või 90 tabletti.

Exalief 800 mg tabletid on pakitud lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarpides ja sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado – Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99
e-post: info@bial.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/520/012-020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 21.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

BIAL – Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelvalve süsteem, nii nagu on esitatud müügiloa moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuringuid ja täiendavaid ravimiohutusalaseid tegevusi vastavalt ravimiohtuse plaanis kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa Taotlus moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaanis 4.0 ja igas järgnevas Inimravimite komitee poolt heakskiidetud ajakohastatud riskijuhtimise plaanis.

Vastavalt Inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab iga uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud samaaegselt perioodilise ohutusaruandega .

Lisaks peab uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud

- Kui on laekunud uus informatsioon, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse plaanile või riski minimeerimise tegevustele.
- 60 päeva jooksul, kui oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk on saavutatud
- Euroopa Ravimiameti palvel

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
Karp 7, 14 või 28 tabletiga
1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS
Exalief 400 mg tabletid Eslikarbasepiinatsetaat
2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS
Üks tablett sisaldab 400 mg eslikarbasepiinatsetaati.
3. ABIAINED
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS
7 tabletti 14 tabletti 28 tabletti
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE
Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS
Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)
8. KÕLBLIKUSAEG
EXP
9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED
10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE
11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/001	7 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/002	14 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/003	28 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/004	7 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/520/005	14 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/520/006	28 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exalief 400 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL

Alumiinium/alumiiniumblister

PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 400 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp 30 või 60 tabletiga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exalief 600 mg tabletid
Eslikarbesepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbesepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti
60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/007 30 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/008 60 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/009 30 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/520/010 60 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exalief 600 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL

Alumiinium/alumiiniumblister
PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 600 mg tabletid
Eslikarbesepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HDPE-pudelite karp ja HDPE-pudelid 90 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 600 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BIAL – Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exalief 600 mg

(ainult välispakendil)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp 20, 30, 60 või 90 tabletiga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exalief 800 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

20 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KOLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/012	20 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/013	30 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/014	60 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/015	90 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/520/016	20 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/520/017	30 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/520/018	60 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/520/019	90 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Exalief 800 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL

Alumiinium/alumiiniumblister

PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exalief 800 mg tabletid

Eslikarbesepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
HDPE-pudelite karp ja HDPE-pudelid 90 tabletiga
1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS
Exalief 800 mg tabletid Eslikarbasepiinatsetaat
2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS
Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.
3. ABIAINED
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS
90 tabletti
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE
Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS
Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)
8. KÕLBLIKUSAEG
EXP
9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED
10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE
11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/520/020

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exalief 800 mg

(ainult välispakendil)

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Exalief 400 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Exalief ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Exaliefi võtmist
3. Kuidas Exaliefi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Exaliefi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON EXALIEF JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Exalief kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krampihooge.

Exaliefi kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel tekib hoolimata muude epilepsiaravimite kasutamisest krampihooge, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed epilepsiahood). Neile krampihoogudele võib järgneda või mitte kogu aju hõlmav krampihoog (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Exaliefi krampihoogude vähendamiseks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE EXALIEFI VÕTMIST

Ärge võtke Exaliefi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) toimeaine (eslikarbasepiinatsetaat), karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mõne koostisosa suhtes
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Exalief

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad lööve, neelamis- või hingamishäired või huule-, näo-, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Exaliefi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Raskete maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Exaliefi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib kutsuda esile EKG kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli piknemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimite, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Exalief võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Exaliefi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite (kukkumiste) tagajärjel.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekivad Exaliefi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed

Exaliefi ei tohi manustada lastele ega noorukitele.

Võtmine koos teiste ravimitega

- rääkige arstile, kui te kasutate fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- rääkige arstile, kui te kasutate karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sagedamini võivad Exaliefi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- rääkige arstile, kui kasutate simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rääkige arstile, kui te kasutate verd vedeldavat ravimit varfariini;
- rääkige arstile, kui te kasutate tritsüklilisi antidepressante, nt amitriptüliini;
- rääkige arstile, kui te kasutate hormonaalseid/suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid. Exalief võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide efektiivsust. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Exaliefiga pärast ravi lõpetamist kuni menstruatsioonitsükli lõpuni muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit;
- ärge kasutage Exaliefiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib häirida Exaliefi toimet või Exalief selle ravimi toimet.

Exaliefi võtmine koos toidu ja joogiga

Exaliefi tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kohe, kui te olete rase või soovite rasestuda. Exaliefi võib kasutada raseduse ajal ainult arsti korraldusel.

Uuringud on näidanud laste sünnidefektide riski suurenemist epilepsiaravimeid kasutavatel naistel. Samas ei tohi efektiivset epilepsiaravi katkestada, sest haiguse süvenemine kahjustab nii ema kui ka sündimata last.

Ärge imetage last ravi ajal Exaliefiga. Ei ole teada, kas ravim imendub inimese rinnapiima.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Võtmine koos teiste ravimitega'.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Exalief võib tekitada teil pearinglust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. KUIDAS EXALIEFI VÕTTA

Kasutage Exaliefi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Täiskasvanutele on ette nähtud kaks annustamisskeemi:

Annus ravi alustamisel

400 mg annus üks kord päevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord päevas.

Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest Exaliefi suurendada 1200 mg-ni üks kord päevas.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Kui te olete eakas, otsustab arst, milline on teile sobiv annus.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleemid, määratakse teile tavaliselt väiksem Exaliefi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Exaliefi kasutada.

Maksaprobleemidega patsiendid

Annus on sama mis täiskasvanute puhul. Kui teil on raskekujulised maksaprobleemid, ei ole teil siiski soovitatav Exaliefi kasutada. Rääkige arstile, kui te ei ole kindel, millist annust te peate kasutama.

Manustamisviis ja -tee

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Kui te võtate Exaliefi rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud juhuslikult liiga palju Exaliefi, rääkige sellest kohe arstile või pöörduge lähima haigla traumapunkti või erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Exaliefi võtta

Kui olete tabletti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Exaliefi võtmise

Ärge katkestage tablettide võtmist äkki. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Exaliefi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Exaliefiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovistele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Exalief põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Exaliefi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, nõi, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt:

väga sage (tähelestatud rohkem kui 1 kasutajal 10st)
sage (tähelestatud 1–10 kasutajal 100st)
aeg-ajalt (tähelestatud 1–10 kasutajal 1000st)
harv (tähelestatud 1–10 kasutajal 10 000st)
väga harv (tähelestatud vähem kui 1 kasutajal 10 000st)

Väga sagedad kõrvaltoimed:

- pearinglus või unisus

Sagedad kõrvaltoimed:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- kohmakus
- nahalööve
- käte ja jalgade tuimus ja kipitustunne

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- ülitundlikkus
- epilepsiahoogude süvenemine
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- rasvade taseme tõus vereringes
- unehäired
- maksaprobleemid
- kõrge või madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade või naatriumi vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine, silmade punetus või silmavalu
- kukkumised
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rinnakeres
- kehakaalu langus ja üldine halb enesetunne (kahheksia)
- tuimus mõnes kehaosas
- põletustunne
- lõhna- ja/või maitsetundlikkuse häired
- kõrvavalu või kohin kõrvus
- sääre ja käsivarte turse
- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- veri roojas
- igemepõletik, suupõletik või hambavalu
- valu neelamisel

- higistamine või nahakuivus
- küünte või naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- menstruatsioonihäired
- öise uriinierituse suurenemine
- kuseteede nakkus
- üldine halb enesetunne või külmavärinad
- isu suurenemine või vähenemine.
- kehakaalu langus või äärmuslik kehakaalu suurenemine
- lihasvalu
- selja- või kaelavalu
- jäsemete külmatunne
- südametegevuse kiirenemine või aeglustumine või südame rütmihäired
- unisus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalset kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ärritunud soole sündroom. Sümptomiteks on kroonilised kõhukrambid ja kõhulahtisus või -kinnisus.

Harvad kõrvaltoimed:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust

Exaliefi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS EXALIEFI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Exaliefi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Exalief sisaldab

- Toimeaine on eslikarbesepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 400 mg eslikarbesepiinatsetaati.
- Abiained on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Exalief välja näeb ja pakendi sisu

Exalief 400 mg tabletid on valged, ümmargused ja kaksikkumerad. Tablettide ühele küljele on pressitud 'ESL 400' ja teisel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult tableti poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 7, 14 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

BIAL – Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99
e-post: info@bial.com

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja poole.

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Exalief 600 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Exalief ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Exaliefi võtmist
3. Kuidas Exaliefi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Exaliefi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON EXALIEF JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Exalief kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krampihooge.

Exaliefi kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel tekib hoolimata muude epilepsiaravimite kasutamisest krampihooge, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed epilepsiahood). Neile krampihoogudele võib järgneda või mitte kogu aju hõlmav krampihoog (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Exaliefi krampihoogude vähendamiseks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE EXALIEFI VÕTMIST

Ärge võtke Exaliefi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) toimeaine (eslikarbasepiinatsetaat), karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mõne koostisosa suhtes
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Exalief

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad lööve, neelamis- või hingamishäired või huule-, näo-, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Exaliefi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Raskete maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Exaliefi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib kutsuda esile EKG kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli piknemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimite, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Exalief võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Exaliefi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite (kukkumiste) tagajärjel.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekivad Exaliefi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed

Exaliefi ei tohi manustada lastele ega noorukitele.

Võtmine koos teiste ravimitega

- rääkige arstile, kui te kasutate fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- rääkige arstile, kui te kasutate karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sageneda võivad Exaliefi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- rääkige arstile, kui kasutate simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rääkige arstile, kui te kasutate verd vedeldavat ravimit varfariini;
- rääkige arstile, kui te kasutate tritsüklilisi antidepressante, nt amitriptüliini;
- rääkige arstile, kui te kasutate hormonaalseid/suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid. Exalief võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide efektiivsust. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Exaliefiga pärast ravi lõpetamist kuni menstruatsioonitsükli lõpuni muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit;
- ärge kasutage Exaliefiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib häirida Exaliefi toimet või Exalief selle ravimi toimet.

Exaliefi võtmine koos toidu ja joogiga

Exaliefi tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kohe, kui te olete rase või soovite rasestuda. Exaliefi võib kasutada raseduse ajal ainult arsti korraldusel.

Uuringud on näidanud laste sünnidefektide riski suurenemist epilepsiaravimeid kasutavatel naistel. Samas ei tohi efektiivset epilepsiaravi katkestada, sest haiguse süvenemine kahjustab nii ema kui ka sündimata last.

Ärge imetage last ravi ajal Exaliefiga. Ei ole teada, kas ravim imendub inimese rinnapiima.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Võtmine koos teiste ravimitega'.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Exalief võib tekitada teil pearinglust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. KUIDAS EXALIEFI VÕTTA

Kasutage Exaliefi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Täiskasvanutele on ette nähtud kaks annustamisskeemi:

Annus ravi alustamisel

400 mg annus üks kord päevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord päevas.

Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest Exaliefi suurendada 1200 mg-ni üks kord päevas.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Kui te olete eakas, otsustab arst, milline on teile sobiv annus.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleemid, määratakse teile tavaliselt väiksem Exaliefi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Exaliefi kasutada.

Maksaprobleemidega patsiendid

Annus on sama mis täiskasvanute puhul. Kui teil on raskekujulised maksaprobleemid, ei ole teil siiski soovitatav Exaliefi kasutada. Rääkige arstile, kui te ei ole kindel, millist annust te peate kasutama.

Manustamisviis ja -tee

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Kui te võtate Exaliefi rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud juhuslikult liiga palju Exaliefi, rääkige sellest kohe arstile või pöörduge lähima haigla traumapunkti või erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Exaliefi võtta

Kui olete tabletti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Exaliefi võtmise

Ärge katkestage tablettide võtmist äkki. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Exaliefi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Exaliefiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovistele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Exalief põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Exaliefi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, nõi, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt:

väga sage (tähelestatud rohkem kui 1 kasutajal 10st)
sage (tähelestatud 1–10 kasutajal 100st)
aeg-ajalt (tähelestatud 1–10 kasutajal 1000st)
harv (tähelestatud 1–10 kasutajal 10 000st)
väga harv (tähelestatud vähem kui 1 kasutajal 10 000st)

Väga sagedad kõrvaltoimed:

- pearinglus või unisus

Sagedad kõrvaltoimed:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- kohmakus
- nahalööve
- käte ja jalgade tuimus ja kipitustunne

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- ülitundlikkus
- epilepsiahoogude süvenemine
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- rasvade taseme tõus vereringes
- unehäired
- maksaprobleemid
- kõrge või madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade või naatriumi vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine, silmade punetus või silmavalu
- kukkumised
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rinnakeres
- kehakaalu langus ja üldine halb enesetunne (kahheksia)
- tuimus mõnes kehaosas
- põletustunne
- lõhna- ja/või maitsetundlikkuse häired
- kõrvavalu või kohin kõrvus
- sääre ja käsivarte turse
- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- veri roojas
- igemepõletik, suupõletik või hambavalu
- valu neelamisel

- higistamine või nahakuivus
- küünte või naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- menstruatsioonihäired
- öise uriinierituse suurenemine
- kuseteede nakkus
- üldine halb enesetunne või külmavärinad
- isu suurenemine või vähenemine.
- kehakaalu langus või äärmuslik kehakaalu suurenemine
- lihasvalu
- selja- või kaelavalu
- jäsemete külmatunne
- südametegevuse kiirenemine või aeglustumine või südame rütmihäired
- unisus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalset kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ärritunud soole sündroom. Sümptomiteks on kroonilised kõhukrambid ja kõhulahtisus või -kinnisus.

Harvad kõrvaltoimed:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust

Exaliefi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS EXALIEFI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Exaliefi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Exalief sisaldab

- Toimeaine on eslikarbesepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbesepiinatsetaati.
- Abiained on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Exalief välja näeb ja pakendi sisu

Exalief 600 mg tabletid on valged ja piklikud. Tablettide ühele küljele on pressitud 'ESL 600' ja teisel küljel on poolitusjoon, et seda võrdseteks poolteks murda.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 30 või 60 tabletti, ning lastekindla korgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarbis ja sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

BIAL – Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99
e-post: info@bial.com

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja poole.

Infoleht on viimati koostöölastatud {KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Exalief 800 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Exalief ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Exaliefi võtmist
3. Kuidas Exaliefi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Exaliefi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON EXALIEF JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Exalief kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krampihooge.

Exaliefi kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel tekib hoolimata muude epilepsiaravimite kasutamisest krampihooge, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed epilepsiahood). Neile krampihoogudele võib järgneda või mitte kogu aju hõlmav krampihoog (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Exaliefi krampihoogude vähendamiseks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE EXALIEFI VÕTMIST

Ärge võtke Exaliefi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) toimeaine (eslikarbasepiinatsetaat), karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mõne koostisosa suhtes
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Exalief

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad lööve, neelamis- või hingamishäired või huule-, näo-, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Exaliefi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Raskete maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Exaliefi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib kutsuda esile EKG kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli piknemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimite, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Exalief võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Exaliefi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite (kukkumiste) tagajärjel.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekivad Exaliefi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Lapsed

Exaliefi ei tohi manustada lastele ega noorukitele.

Võtmine koos teiste ravimitega

- rääkige arstile, kui te kasutate fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- rääkige arstile, kui te kasutate karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sagedamini võivad Exaliefi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- rääkige arstile, kui kasutate simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rääkige arstile, kui te kasutate verd vedeldavat ravimit varfariini;
- rääkige arstile, kui te kasutate tritsüklilisi antidepressante, nt amitriptüliini;
- rääkige arstile, kui te kasutate hormonaalseid/suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid. Exalief võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide efektiivsust. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Exaliefiga pärast ravi lõpetamist kuni menstruatsioonitsükli lõpuni muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit;
- ärge kasutage Exaliefiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib häirida Exaliefi toimet või Exalief selle ravimi toimet.

Exaliefi võtmine koos toidu ja joogiga

Exaliefi tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kohe, kui te olete rase või soovite rasestuda. Exaliefi võib kasutada raseduse ajal ainult arsti korraldusel.

Uuringud on näidanud laste sünnidefektide riski suurenemist epilepsiaravimeid kasutavatel naistel. Samas ei tohi efektiivset epilepsiaravi katkestada, sest haiguse süvenemine kahjustab nii ema kui ka sündimata last.

Ärge imetage last ravi ajal Exaliefiga. Ei ole teada, kas ravim imendub inimese rinnapiima.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Võtmine koos teiste ravimitega'.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Exalief võib tekitada teil pearinglust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. KUIDAS EXALIEFI VÕTTA

Kasutage Exaliefi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Täiskasvanutele on ette nähtud kaks annustamisskeemi:

Annus ravi alustamisel

400 mg annus üks kord päevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord päevas.

Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest Exaliefi suurendada 1200 mg-ni üks kord päevas.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Kui te olete eakas, otsustab arst, milline on teile sobiv annus.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleemid, määratakse teile tavaliselt väiksem Exaliefi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Exaliefi kasutada.

Maksaprobleemidega patsiendid

Annus on sama mis täiskasvanute puhul. Kui teil on raskekujulised maksaprobleemid, ei ole teil siiski soovitatav Exaliefi kasutada. Rääkige arstile, kui te ei ole kindel, millist annust te peate kasutama.

Manustamisviis ja -tee

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Kui te võtate Exaliefi rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud juhuslikult liiga palju Exaliefi, rääkige sellest kohe arstile või pöörduge lähima haigla traumapunkti või erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Exaliefi võtta

Kui olete tabletti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Exaliefi võtmise

Ärge katkestage tablettide võtmist äkki. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Exaliefi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Exaliefiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovistele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Exalief põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Exaliefi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, nõi, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt:

väga sage (tähelestatud rohkem kui 1 kasutajal 10st)
sage (tähelestatud 1–10 kasutajal 100st)
aeg-ajalt (tähelestatud 1–10 kasutajal 1000st)
harv (tähelestatud 1–10 kasutajal 10 000st)
väga harv (tähelestatud vähem kui 1 kasutajal 10 000st)

Väga sagedad kõrvaltoimed:

- pearinglus või unisus

Sagedad kõrvaltoimed:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- kohmakus
- nahalööve
- käte ja jalgade tuimus ja kipitustunne

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- ülitundlikkus
- epilepsiahoogude süvenemine
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- rasvade taseme tõus vereringes
- unehäired
- maksaprobleemid
- kõrge või madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade või naatriumi vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine, silmade punetus või silmavalu
- kukkumised
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rinnakeres
- kehakaalu langus ja üldine halb enesetunne (kahheksia)
- tuimus mõnes kehaosas
- põletustunne
- lõhna- ja/või maitsetundlikkuse häired
- kõrvavalu või kohin kõrvus
- sääre ja käsivarte turse
- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- veri roojas
- igemepõletik, suupõletik või hambavalu
- valu neelamisel

- higistamine või nahakuivus
- küünte või naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- menstruatsioonihäired
- öise uriinierituse suurenemine
- kuseteede nakkus
- üldine halb enesetunne või külmavärinad
- isu suurenemine või vähenemine.
- kehakaalu langus või äärmuslik kehakaalu suurenemine
- lihasvalu
- selja- või kaelavalu
- jäsemete külmatunne
- südametegevuse kiirenemine või aeglustumine või südame rütmihäired
- unisus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalset kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ärritunud soole sündroom. Sümptomiteks on kroonilised kõhukrambid ja kõhulahtisus või -kinnisus.

Harvad kõrvaltoimed:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust

Exaliefi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS EXALIEFI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Exaliefi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Exalief sisaldab

- Toimeaine on eslikarbasepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.
- Abiained on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Exalief välja näeb ja pakendi sisu

Exalief 800 mg tabletid on valged ja piklikud. Tablettide ühele küljele on pressitud 'ESL 800' ja teisel küljel on poolitusjoon, et seda võrdseteks poolteks murda.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 20, 30, 60 või 90 tabletti, ning lastekindla korgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarbis ja sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

BIAL – Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99
e-post: info@bial.com

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja poole.

Infoleht on viimati koostöölastatud {KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud