

TEGRETOL[®]
TEGRETOL[®]CR
Novartis Finland Oy

Tabletid, retardtabletid

Karbamasepiin
INN. *Carbamazepinum*
ATC-kood. N03AF01

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Tablett sisaldab 200 või 400 mg karbamasepiini.
Retardtablett sisaldab 200 mg või 400 mg karbamasepiini.

Näidustused. Epilepsia. Kolmiknärv neuralgia ja glossofarüngeaalneuralgia. Diabeetiline neuropaatia. Alkoholi võõrutussündroom.

Annustamine. Tablette võib võtta vedelikuga enne sööki, söögi ajal või söögikordade vahel. Retardtabletid tuleb alla neelata tervelt.

Võimalusel tuleb TEGRETOLi kasutada monoterapiana. Ravi tuleb alustada väikese annusega, mida optimaalse toime saamiseni aeglaselt suurendatakse. Kui on saavutatud adekvaatne kontroll krampide üle, võib annust vähendada vähima toimiva annuseni.

TEGRETOLi lisamisel teisele antiepileptikumile tuleb selle annust järk-järgult suurendada, kohandades (vähendades) vastavalt teise ravimi annust.

Eakatel patsientidel tuleb ravi alustada eriti ettevaatlikult; algannus peab olema väike.

Retardtablettist vabaneb toimeaine ühtlaselt aeglaselt, mistõttu neid võib manustada 1...2 korda ööpäevas. Üleminekul tablettidelt retardtablettidele võib osutuda vajalikuks annuse suurendamine. Vanematel inimestel tuleb ravi alustada ettevaatlikult, algannus peab olema väike.

Epilepsia. Täiskasvanul manustatakse ravi algul 100...200 mg 1...2 korda ööpäevas; annust suurendatakse aeglaselt kuni optimaalse ravitoime saamiseni. Tavaliselt on sobivaks annuseks 400 mg 2...3 korda ööpäevas (rasketel juhtudel isegi 1600...2000 mg ööpäevas).

Lapsele manustatakse 10...20 mg/kg ööpäevas, jagatuna mitmeks üksikannuseks. Alla 4-aastasele ravi algul 20...60 mg ööpäevas; annust võib suurendada ülepäeviti 20...60 mg võrra. Üle 4-aastasele lapsele ravi algul 100 mg ööpäevas, mida võib nädalaste intervallidega 100 mg võrra suurendada. 1...5-aastasele 100 mg 2...4 korda ööpäevas. 5...10-aastasele 200 mg 2...3 korda ööpäevas. 10...15-aastasele 200 mg 3...5 korda ööpäevas.

Kolmiknärv neuralgia ja glossofarüngeaalneuralgia. Annustamine on individuaalne, algul on soovitatav manustada väike annus (100 mg), seda järk-järgult suurendades. Annust suurendatakse järk-järgult kuni valu kadumiseni – tavaliselt 200 mg 3...4 korda ööpäevas (mõnel juhul on manustatud kuni 1600 mg ööpäevas). Võimalusel tuleb annust järk-järgult vähendada vähima toimiva säilitusannuseni.

Alkoholi abstinentsisündroom. Keskmiseks annuseks on 200 mg 3...4 korda päevas. Rasketel juhtudel võib annust paari esimese päeva vältel tõsta (nt kuni 400 mg 3 korda päevas). Deliiriumi korral ei ole soovitatav karbamasepiini kombineerida uinutite ja rahustitega. Ravimi plasmakontsentratsioon tuleb regulaarselt jälgida. Ravi tuleb lõpetada 7...10 päeva vältel, annust järk-järgult vähendades.

Krooniline valu diabeetilise neuropaatia korral. Keskmise ööpäevane annus on 200 mg 3 korda päevas, erandkorras võib manustada kuni 400 mg 3 korda ööpäevas.

Vastunäidustused. Ülitundlikkus karbamasepiini või sarnase struktuuriga ainete (nt tritsüklilised antidepressandid) suhtes. AV-blokaad, ülejuhtehäired, anamneesis luuüdi depressioon või intermiteeruv porfüüria. Manustamine koos MAO inhibiitoritega.

Ettevaatust! Absansside ja müokloonuse korral ei ole karbamasepiini valikravimiks.

Segatüüpi krambihogude korral tuleb karbamasepiini kasutada ettevaatlikult, sest võib suurened generaliseerunud krampide tekkeoht. Seisundi halvenemisel tuleb ravi TEGRETOLiga katkestada.

TEGRETOL-ravi ajal on harva tekkinud aplastiline aneemia ja agranulotsütoos, seetõttu tuleb enne ravi ja ravi ajal regulaarselt kontrollida verepilti, samuti maksafunktsiooni näitajaid (eriti eakatel ja maksahaigusega patsientidel) ja jääklämmastiku sisaldust. Patsiente tuleb

informeerida võimalikest hematoloogiliste kõrvaltoimete varajastest sümptomitest, samuti naha- ja maksareaktsioonide sümptomitest. Palaviku, neeluvalu, lööbe, suuhaavandite, verevalumite, petehhiate või hemorraagilise purpuri tekkimisel peab patsient koheselt arstiga konsulteerima.

Asümptomaatilise ja mitteprogresseeruva leukopeenia korral ei ole ravi katkestamine vajalik. Raskekujulise, progresseeruva ja sümptomaatilise leukopeenia (neeluvalu, palavik) korral tuleb ravi katkestada.

Transaminaaside ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse vähenemine plasmas ei nõua ravi katkestamist; hepatiidi tekkimisel tuleb ravi koheselt katkestada.

Kergemad nahamuutused on tavaliselt ohutud ning mööduvad spontaanselt päevade või nädalate jooksul. Raske nahareaktsiooni korral tuleb ravi katkestada.

TEGRETOLil on nõrk kolinoblokeeriv toime, mistõttu glaukoomiga patsiente tuleb jälgida.

TEGRETOL võib vanematel patsientidel provotseerida psühhoosi või segasuse tekkimist.

Kui ravi TEGRETOLiga tuleb katkestada järsku, siis üleminek teisele antiepileptilisele ravimile tuleb teha sobiva ravi foonil (nt diasepaam veeni või rektaalselt, fenütoiin veeni).

Liiklusohhtikkus. TEGRETOL võib, eriti ravi algul, aeglustada reaktsioonikiirust.

Rasedus ja imetamine. Patsiendi rasedumise korral, kui ravimi kasutamine on hädavajalik, tuleb manustada võimalikult väikesi annuseid (eriti raseduse 20...40 päeval). Teiste ravimite (sh krambivastaste) manustamisest koos karbamasepiiniga tuleb hoiduda. TEGRETOL-ravil olevaid rasedaid naisi tuleb jälgida.

Karbamasepiini on seostatud loote skeleti arenguhäiretega (*spina bifida*, suulaelõhe, südamerikked), kuid epilepsiahaigete naiste lastel on ka üldiselt sagedamini arenguhäireid täheldatud. Patsientidele tuleb soovitada antenataalset skriiningut, et välja selgitada loote võimalikke väärarenguid.

Antiepileptikumid võivad põhjustada foolhappe defitsiiti, eriti raseduse ajal. Seetõttu on soovitatav enne rasedust ja raseduse ajal täiendavalt foolhapet manustada.

Antiepileptikumide manustamisel emale võib vastündinul tekkida hemorraagia, mille vältimiseks on soovitatav emale raseduse viimastel nädalatel ja vastündinule manustada K-vitamiini preparaate.

25...60% karbamasepiini kontsentratsioonist plasmas eritub rinnapiima. Imik saab umbes 10% epilepsiahaige lapse annusest. Imikul võivad tekkida kõrvaltoimed (ülemäärane unisus, ülitundlikkus karbamasepiini suhtes). Kõrvaltoimete tekkimisel tuleks rinnaga toitmine lõpetada.

Kõrvaltoimed tekivad sagedamini ravi algul, eriti siis, kui algannus on liialt suur.

Kesknärvisüsteemi häired. Sageli on esinenud pearinglust, ataksiat, uimasust, halba enesetunnet; harvem peavalu, kahelinägemist, akommodatsioonihäireid, nüstagmi, tahte allumatuid liigutusi (treemorit, orofatsiaalset düskineesiat, koreoatetootilisi häireid, düstooniat, tikke); üksikjuhtudel okulomotoorseid häireid, kõnehäireid, perifeerset neuuriiti, tundehäireid, lihasnõrkust.

Psüühikahäired. Üksikjuhtudel hallutsinatsioonid (visuaalsed või akustilised), depressioon, isutus, rahutus, agressiivne käitumine, psühhoos.

Nahareaktsioonid. Allergilised nahareaktsioonid, sh nõgestõbi; harva eksfoliatiivne dermatiit ja erütrodermia, Stevens-Johnsoni sündroom, süsteemse erütematoosse luupuse sarnane sündroom; üksikjuhtudel toksiline epidermolüüs, valgustundlikkus, multiformne ja sõlmeline erüteem, naha pigmentatsiooni muutused, purpur, sügelus, akne, higistamine, alopeetsia, hirsutism.

Vereloomehäired. Leukopeenia; harvem eosinofiilia, trombotsütopeenia, leukotsütoos; üksikjuhtudel agranulotsütoos, aplastiline aneemia, megaloblastiline aneemia, äge intermiteeruv porfüüria, retikulotsütoos, hemolüütiline aneemia.

Maksafunktsiooni häired. Alkaalse fosfataasi või transaminaaside aktiivsuse suurenemine; harva hepatiit ja kolestaatiline või parenhümaatoosne ikterus; üksikjuhtudel granulomatoosne hepatiit.

Seedetraktihäired. Iiveldus, oksendamine; harva suukuivus, kõhulahtisus või -kinnisus; üksikjuhtudel kõhuvalu, glossiit, stomatiit.

Ülitundlikkusreaktsioonid. Harva hilist tüüpi palavikuga kulgev allergia (seerumtõve tüüpi), lööve, vaskuliit, lümfadenopaatia, liigesvalu, leukopeenia, eosinofiilia, hepatosplenomegalia. Võivad tekkida ka teiste organite (nt kopsud, neerud, pankreas, müokard) funktsioonihäired. Üksikjuhtudel on tekkinud anafülaksia, aseptiline meningiit müokloonuste ja eosinofiiliaga. Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

Kardiovaskulaarsüsteemi häired. Harva ülejuhtehäired, üksikjuhtudel bradükardia, rütmihäired, AV-blokaad teadvuskaoga, kollaps, krooniline südamepuudulikkus, hüper- või hüpotensioon, südame isheemiatõve süvenemine, tromboflebiit, trombemboolia.

Endokriinsüsteemi häired. Hüponatreemia, tursed ja kehakaalu suurenemine, vähenenud plasma osmolaarsus antidiureetilise hormooni taolisest toimest, mis üksikutele põhjustab veeintoksikatsiooni koos letargia, oksendamise, peavalu, segasuse ja neuroloogiliste häiretega; üksikjuhtudel günekomastia ja galaktorröa, spermatogeneesi häired, libiido muutused, impotentsus, kilpnäärmefunktsiooni häired (L-türoksiini sisalduse vähenemine ja TSH sisalduse suurenemine, tavaliselt kliiniliste nähtudeta), luumetabolismi häire (võib põhjustada osteomalaatsiat), üldkolesterooli-, HDL-kolesterooli- ja triglütseriidide sisalduse suurenemine.

Neerufunktsiooni häired. Üksikjuhtudel interstitsiaalne nefriit ja neerupuudulikkus, sagenenud urineerimine või uriinipeetus.

Meeleorganid. Maitsehäired, konjunktiviit, kohin kõrvus, hüperakuusia, silmakae.

Skeleti-lihassüsteemi häired. Liiges-, lihasvalu või lihaskrambid.

Hingamissüsteemi häired. Ülitundlikkus, mis avaldub palaviku, düspnoe, pneumoniidi või pneumooniana.

Koostoimed. Maksa ensüümsüsteemi induktsiooni tõttu võib karbamasepiini manustamisel väheneda järgmiste ravimite kontsentratsioon plasmas: klobasaam, klonasepaam, etosuksimiid, primidoon, valproehape, alprasolaam; glükokortikosteroidid, tsüklosporiin, digoksiin, doksütsükliin, felodipiin, haloperidool, imipramiin, metadoon; peroraalsed kontratseptiivid; teofülliin, varfariin. Fenütoiini sisaldus võib suurendada või väheneda, mefenütoiini kontsentratsioon võib suurendada.

Karbamasepiini kontsentratsioon plasmas suureneb järgmiste ravimitega koosmanustamisel: makroliidid (erütromütsiin), isoniasiid, kaltsiumikanalite blokaatorid (verapamiil, diltiaseem), dekstropropoksüfeen, viloksasiin, fluoksetiin, tsimetidiin, atsetasolamiid, danasool, tõenäoliselt desipramiin ja nikotiinamiid (täiskasvanul ja suurtes annustes), mistõttu võib olla vajalik TEGRETOLi annuse vähendamine. Isoniasiidid hepatotoksilisus võib suurendada.

Liitiumi kombinatsioon karbamasepiiniga suurendab neurotoksilisuse ohtu.

Metoklopramiidi, trankvillisaatorite või neuroleptikumidega (haloperidool, tioridasiin) koosmanustamisel suureneb neuroloogiliste kõrvaltoimete oht.

Karbamasepiini kontsentratsiooni plasmas võivad vähendada fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, teofülliin, tõenäoliselt ka klonasepaam ja valproehape.

Valproehape, valpromiidi ja primidooni toimed võivad suurendada karbamasepiini muutumine aktiivseks metaboliidiks. Furosemiidi või hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib põhjustada hüponatreemiat.

Karbamasepiin võib vähendada mittedepolariseerivate müorelaksantide (pankuroonium) toimet; nende annuseid tuleb vajadusel suurendada ning jälgida, et neuromuskulaarne blokaad ei lõpeks enneaegselt.

TEGRETOL-ravi ajal nõrgeneb peroraalsete kontratseptiivide toime. Efektiveks kontratseptiooni säilitamiseks peaks hormonaalses rasedusvastases preparaadis östrogeenisaldus olema vähemalt 50 µg.

Isotretinoiini toimed võivad karbamasepiini biosaadavus ja kliirens muutuda.

TEGRETOL võib vähendada patsiendi alkoholitaluvust; seetõttu on soovitatav ravi ajal alkoholi vältida. Alkoholiga koosmanustamisel on kesknärvisüsteemipoolsete kõrvaltoimete oht suurem.

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

Kesknärvisüsteem. Desorientatsioon, somnolentsus, agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma; nägemishäired, düsartria, nüstagmid, ataksia, düskineesia; algul hüperrefleksia ja hiljem hüporefleksia, psühhomotoorsed häired, müokloonused, hüpotermia.

Hingamisüsteem. Hingamisdepressioon, kopsuturse.

Kardiovaskulaarsüsteem. Tahhükardia, vererõhmuutused, rütmihäired, ülejuhtehäired, EKGs QRS-kompleksi laienemine, minestus.

Seedetrakt: oksendamise, peristaltika aeglustumine.

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

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

Ravi: spetsiifiline antidoot puudub. Maoloputus ja aktiivsõe manustamine, sümptomaatiline ravi intensiivravipalatis kardiomonitoringu ja elektrolüütide sisalduse korrigeerimisega (hüponatreemia oht!). Krambihoo korral manustada bensodiasepiini (nt diasepaam), teist antikonsvulsanti (nt fenobarbitaal) või paraldehüüdi. Ettevaatust hingamise pärssumise suhtes! Soovitatakse hemoperfusiooni aktiveeritud söega. Hilinenud ravimi imendumise tõttu võivad sümptomid korduda ja raskeneda 2. ja 3. päeval pärast üleannustamist.

Omadused ja farmakokineetika. Karbamasepiin on iminostilbeeni derivaat, mis keemilistelt omadustelt on sarnane tritsükliliste antidepressantidega. Epilepsia ravis kasutatakse karbamasepiini järgmistel juhtudel: partsiaalsed krambid (lihtsad või kompleksed) sekundaarse generalisatsiooniga või ilma, generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (*grand mal*).

TEGRETOL toimib idiopaatilise kolmiknärv neuralgia korral valuvastasel, vähendab suurenenud krambivalmidust ja leevendab alkoholiabstinentsisündroomi (ülierutus, treemor, kõnnakuhäired jm), samuti on leitud mõningast toimet uriinihulga ja janutunde vähendamisel magediabeedi korral, mania ravis ja maniakaal-depressiivsete häirete profülaktikas monoteerapiana või kombinatsioonis teiste ravimitega.

Karbamasepiini toimemehhanism ei ole täielikult selge. Ta stabiliseerib ülestimuleeritud närvimembraane, vähendab sünaptsides ärritusimpulsside levimist. Võimalik, et üheks toimemehhanismiks on Na⁺-kanalite blokaad. Karbamasepiini antiepileptilise toime aluseks on tõenäoliselt glutamaadi vabanemise vähenemine ja närvimembraanide stabiliseerimine, maaniavastase toime aluseks dopamiini ja noradrenaliini vabanemise inhibeerimine.

Karbamasepiin imendub suhteliselt aeglaselt ja täielikult, toit imendumist ei mõjuta. Biosaadavus on peaaegu 100%, retardtabletil 15% vähem. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 12 tunni pärast, retardtableti korral 24 tunni pärast. Plasmavalkudega seondub ravim 70...80% ulatuses. Tserebrospinaalvedelikus ja sülgjes esineb 20...30% ning rinnapiimas 25...60% karbamasepiini plasmakontsentratsiooniga võrreldes. Karbamasepiin läbib ka platsentaarbarjääri. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ühekordset manustamist on 36 tundi; korduval manustamisel on poolväärtusaeg maksaensüümide autoinduktsiooni tõttu 16...24 tundi. Manustamisel koos maksaensüüme indutseerivate ravimitega (fenütoiin, fenobarbitaal) on poolväärtusaeg 9...10 tundi.

Karbamasepiin metaboliseerub ulatuslikult maksas, 40% eritub glükuroniididena, millest on farmakoloogiliselt aktiivne ainult karbamasepiinepoksiid (võib moodustada 30% veres tsirkuleerivast toimivast karbamasepiinist). Ainult 3% ravimist eritub aktiivse vormina (muutumatu ja epoksiidina). Pärast ühekordset 400 mg annust leiti 72% eritunud ravimist uriinis ja 28% sapis. Maksafunktsiooni raske häire korral võib ravimi metabolism aeglustuda. Lastele on kiire metabolismi tõttu vajalikud suuremad annused.

Säilitamine ja kõlblikkusaeg. Toatemperatuuril, niiskuse eest kaitstult, 5 aastat.

Pakend. 200 mg tabletid, 50 tk pakendis. 400 mg tabletid, 30 tk pakendis.

200 mg retardtabletid, 50 tk pakendis. 400 mg retardtabletid, 30 tk pakendis.