



1920



carbamazepina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 200 mg: embalagens com 20, 30, 60 ou 200 comprimidos.

Comprimidos de 400 mg: embalagens com 20 ou 30 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **comprimido de 200 mg** contém:

carbamazepina 200 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(amido, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona).

Cada **comprimido de 400 mg** contém:

carbamazepina 400 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(amido, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- Ação esperada do medicamento:** a carbamazepina é um medicamento antiepiléptico.
- Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.
- Prazo de validade:** 24 meses, a partir da data de fabricação, que pode ser verificada na embalagem externa do produto. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido. Pode ser perigoso à sua saúde.

- Gravidez e lactação:** informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se estiver amamentando.
- Cuidados de administração:** os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, durante ou após as refeições, com um pouco de líquido. É importante tomar o medicamento regularmente. Se esquecer de tomar uma dose, deve tomá-la logo que possível e então voltar ao esquema habitual. Se já for hora de tomar a próxima dose, tome-a normalmente sem dobrar o número de comprimidos. Se esquecer de tomar mais de 1 dose, consulte seu médico.Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- Interrupção do tratamento:** a retirada do produto deve ser gradual, de acordo com orientação médica. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Reações adversas:** informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. A carbamazepina é bem tolerada; entretanto podem ocorrer, principalmente no início do tratamento, tontura, dor de cabeça, falta de coordenação dos movimentos, sonolência, cansaço, visão dupla, náusea, vômitos, reações alérgicas na pele, secura da boca, inchaço e aumento de peso.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

- Ingestão concomitante com outras substâncias:** a eficácia de anticoncepcionais pode estar reduzida. Durante o período de tratamento com carbamazepina, o paciente não deve ingerir álcool.
- Contraindicações e Precauções:** é muito importante que o paciente faça consultas regulares ao médico. Antes de qualquer cirurgia, incluindo tratamento dentário ou de emergência, o dentista ou o médico responsável deve ser avisado de que o paciente está tomando carbamazepina. Este medicamento pode ser usado de modo seguro por crianças e pacientes idosos que devem receber informações específicas do médico, como por exemplo cuidados na dosagem. Esses pacientes devem estar sob observação estrita do médico, principalmente no início do tratamento. O médico deve ser avisado se o paciente for portador de qualquer outra doença e alergia conhecida ao medicamento e/ou a alguns medicamentos antidepressivos. Durante o tratamento a longo prazo, devem ser feitos exames odontológicos para observação de cáries e exames de sangue periódicos, conforme orientação médica.

01

02

03

04

05

Pacientes em tratamento devem ter cuidado ao dirigir veículos e/ou operar máquinas, pois sua capacidade pode estar afetada.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Farmacodinâmica

Classe Terapêutica: antiepiléptico, neurotrópico e agente psicotrópico. Derivado dibenzazepínico.

Como agente antiepiléptico, o espectro de atividade de carbamazepina inclui: crises parciais (simples e complexas) com ou sem generalização secundária; crises tônico-clônicas generalizadas, bem como combinações destes tipos de crises.

Em estudos clínicos, observou-se que carbamazepina administrada em monoterapia a pacientes com epilepsia, em particular crianças e adolescentes, exerce uma ação psicotrópica, inclusive efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade e depressão, assim como diminuição na irritabilidade e agressividade. Com relação às funções cognitivas e psicomotoras, em alguns estudos foram observados efeitos duvidosos ou negativos, dependendo também das dosagens administradas. Em outros estudos, foram observados efeitos benéficos sobre a atenção, a memória e funções cognitivas.

Como agente neurotrópico, carbamazepina é clinicamente eficaz em vários distúrbios neurológicos, por ex.: prevenção de crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática e secundária do trigêmio; além disso, é usado para alívio de dor neurogênica em uma variedade de condições, inclusive *tabes dorsalis*, parestesia pós-traumática, e neuralgia pós-herpética. Na síndrome de abstinência alcoólica, eleva o limiar convulsivo e melhora sintomas de abstinência como hiperexcitabilidade, tremor e deficiência na deambulação; reduz o volume urinário e alivia a sensação de sede na diabetes insípida central.

Como agente psicotrópico, carbamazepina provou ter eficácia clínica em distúrbios afetivos, como, por exemplo, no tratamento da mania aguda, e também na manutenção do tratamento de distúrbios afetivos bipolares (maniaco-depressivo), quando administrado como monoterapia ou em associação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio, distúrbios esquizoafetivos excitados e mania excitada, em combinação com outros neurolépticos, e em episódios cíclicos rápidos. O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa do produto, só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios.

Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação.

Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepilépticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderiam ser responsáveis pelas propriedades antimaniacas da carbamazepina.

Farmacocinética

- Absorção

A carbamazepina administrada na forma de comprimidos é absorvida quase completamente, porém, de maneira relativamente lenta. Os comprimidos apresentam um pico plasmático médio da substância inalterada em 12 horas após uma dose oral única. Após uma dose única por via oral de 400 mg de carbamazepina comprimidos, o pico médio de concentração do fármaco inalterado no plasma é de aproximadamente 4,5 mcg/mL.

A ingestão de alimentos não tem influência significativa na taxa e na extensão da absorção, em relação à forma farmacêutica de carbamazepina.

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina são atingidas em cerca de uma a duas semanas, dependendo da auto-indução individual pela carbamazepina e pela heteroindução por outros fármacos indutores enzimáticos, bem como do pré-tratamento, da posologia e da duração do tratamento.

- Distribuição

A carbamazepina está ligada às proteínas séricas em 70 a 80%. A concentração de substância

01

02

03

04

05

inalterada no líquido cerebroespinal e na saliva, reflete a parte da ligação não-protéica no plasma (20-30%).

As concentrações encontradas no leite materno, foram equivalentes a 25 a 60% dos níveis plasmáticos correspondentes. A carbamazepina atravessa a barreira placentária. Assumindo a completa absorção da carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia de 0,8 a 1,9 L/kg.

- Eliminação

A meia-vida média de eliminação da carbamazepina inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas (sistema de auto-indução da monoxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.

A meia-vida média do metabólito 10,11-epóxido no plasma é cerca de 6 horas após dose única oral do próprio epóxido.

Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% são excretadas na urina e 28% nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose são recuperadas como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo. A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glicuronido como principais metabólitos. O citocromo P450 3A4 foi identificado como o maior responsável pela formação da isoforma carbamazepina-10,11-epóxido da carbamazepina. O 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan é um metabólito menor relacionado a esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparecem na urina como produto final da via epóxido.

Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monohidroxilados, bem como ao N-glicuronido da carbamazepina.

- Características individuais

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina, consideradas como intervalo terapêutico, variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo: para a maioria dos pacientes, relatou-se um intervalo entre 4 e 12 µg/mL correspondente a 17 a 50 µmol/L. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido, metabólito farmacologicamente ativo, foram cerca de 30% dos níveis de carbamazepina. Em função de maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que os adultos. Não há indicação de alteração da farmacocinética da carbamazepina em pacientes idosos quando comparados com adultos jovens. Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com distúrbio de função hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados de estudos relatam: em ratos tratados com carbamazepina por 2 anos, observou-se um aumento na incidência de tumores de fígado. O significado destes achados relativos ao uso de carbamazepina em humanos é, até o presente, desconhecido. Os resultados dos estudos de mutagenicidade em bactérias e mamíferos foram negativos. Em animais (camundongos, ratos e coelhos), a administração oral de carbamazepina durante a organogênese, levou a um aumento da mortalidade do embrião em doses diárias que causaram toxicidade na mãe (acima de 200 mg/kg de peso corporal por dia, isto é, 10 a 20 vezes a posologia humana usual). Em ratos, também houve evidência de abortamento na dose diária de 300 mg/kg de peso corporal. Fetos de ratos próximos do nascimento, mostraram retardamento no crescimento, novamente em doses tóxicas para a mãe. Não houve evidência de potencial teratogênico nas 3 espécies de animais testados, mas em um estudo que utilizou camundongos, a carbamazepina (40 a 240 mg/kg de peso corporal por dia, via oral) causou anomalias (principalmente a dilatação dos ventrículos cerebrais) em 4,7% dos fetos expostos, quando comparados com 1,3% do grupo-controle.

INDICAÇÕES

- Epilepsia

- Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.

- Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.

Este medicamento é adequado para monoterapia e terapia combinada. A carbamazepina geralmente não é eficaz em crises de ausência (pequeno mal) e em crises monoclônicas (veja **Precauções e advertências**).

- Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir

01

02

03

04

05

ou atenuar recorrências.

- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia idiopática do trigêmio e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neuropatia diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuromonal.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à carbamazepina, a fármacos estruturalmente relacionados (por ex. antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação. Pacientes com bloqueio átrio-ventricular, história de depressão da medula óssea ou história de porfiria aguda intermitente. Em consequência de uma estrutura relacionada a antidepressivos tricíclicos, o uso de carbamazepina não é recomendado em associação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO); antes de se administrar carbamazepina, o(s) IMAO deve(m) ser descontinuado(s) por no mínimo 2 semanas, ou mais se a situação clínica o permitir.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Agranulocitose e anemia aplástica foram associadas ao uso de carbamazepina; entretanto, em função da incidência muito baixa destas doenças, estimativas de risco significativas para carbamazepina são difíceis de se obter. O risco total em populações não tratadas em geral foi estimado em 4,7 pessoas por milhão por ano para agranulocitose e 2,0 pessoas por milhão por ano para anemia aplástica. A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre, de ocasional a frequente em associação com o uso de carbamazepina; contudo, na maioria dos casos estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou agranulocitose. Todavia, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo plaquetas e possivelmente reticulócitos e ferro sérico, também periodicamente.

Se durante o tratamento forem observadas reduções ou baixas definitivas na contagem de plaquetas ou de leucócitos, o quadro clínico do paciente e a contagem completa das células sanguíneas devem ser rigorosamente monitorizados. Este medicamento deverá ser descontinuado se ocorrer alguma evidência significativa de depressão medular.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações graves da pele, como por exemplo síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell, carbamazepina deverá ser retirada imediatamente.

Este medicamento deverá ser administrado somente sob supervisão médica.

Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com crises mistas que incluam crises de ausência típica ou atípica. Em todas essas condições, carbamazepina pode exacerbar as crises. Em casos de exacerbação das crises, carbamazepina deve ser descontinuada.

O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática, particularmente em pacientes com história de doença hepática e em pacientes idosos, devem ser monitorados durante o tratamento com carbamazepina. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em caso de agravamento de disfunção hepática ou em doenças hepáticas ativas.

Os pacientes devem estar cientes dos sinais e sintomas tóxicos precoces de um problema hematológico potencial, assim como dos sintomas de reações dermatológicas ou hepáticas. Se ocorrerem reações tais como febre, dor de garganta, erupção, úlceras na boca, equimose, púrpura petequial ou hemorrágica, o paciente deve consultar seu médico imediatamente.

Este medicamento deve ser prescrito somente após avaliação crítica do risco-benefício e sob monitorização rigorosa para pacientes com história de distúrbio

01

02

03

04

05

cardíaco, hepático ou renal, reações adversas hematológicas a outros fármacos ou períodos interrompidos de terapia com carbamazepina.

Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal e determinação de valores de ureia.

Reações leves de pele, como por exemplo exantema maculopapular ou macular isolado, são na maioria das vezes transitórias, não perigosas e geralmente desaparecem dentro de poucos dias ou semanas, durante o tratamento contínuo ou após uma diminuição da dose. Entretanto, o paciente deve ser mantido sob cuidadosa supervisão.

A carbamazepina mostrou leve atividade anticolinérgica; portanto, pacientes com aumento da pressão intra-ocular devem ser rigorosamente observados durante a terapia. Deve-se considerar a possibilidade de ativação de uma psicose latente, e, em pacientes idosos, de confusão ou agitação.

Foram relatados casos isolados de distúrbio na fertilidade masculina e/ou espermatogênese anormal; porém a relação causal não foi estabelecida.

Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usavam carbamazepina concomitantemente com anticoncepcionais orais. A ação esperada dos anticoncepcionais orais pode ser adversamente afetada por carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método; portanto, mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos enquanto estiverem sendo tratadas com carbamazepina.

Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina e entre níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade ser muito tênue, a monitorização dos níveis plasmáticos pode ser útil nas seguintes condições: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente; durante a gravidez; no tratamento de crianças ou adolescentes; na suspeita de distúrbio de absorção; na suspeita de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (veja **Interações medicamentosas**).

A interrupção abrupta do tratamento com carbamazepina pode provocar crises. Se o tratamento de um paciente epiléptico tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiepiléptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado (por ex.: diazepam I.V. ou retal ou fenitoína I.V.).

Foram relatados poucos casos de crises neonatais e/ou de depressão respiratória associada com o uso materno de carbamazepina e outras drogas anticonvulsivantes usadas concomitantemente. Alguns casos de vômito neonatal, diarreia e/ou perda de apetite também foram relatados em associação com o uso materno de carbamazepina. Essas reações podem representar síndrome de abstinência neonatal.

Gravidez e lactação

Mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial.

Em mulheres em idade fértil, carbamazepina deve, sempre que possível, ser prescrita em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiepilépticos é maior do que naqueles cujas mães receberam fármacos isoladamente em monoterapia.

Deve-se administrar doses mínimas eficazes e recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos.

Se ocorrer gravidez durante o tratamento com carbamazepina, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com carbamazepina aparecer durante a gravidez, o benefício potencial do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.

É sabido que filhos de mães epilépticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, inclusive malformações. Foi relatada a possibilidade de



carbamazepina, como todos os principais fármacos antiepilépticos, aumentar este risco, embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia. Entretanto, existem raros relatos de distúrbios do desenvolvimento e malformações, inclusive espinha bifida, associadas ao uso de carbamazepina. As pacientes devem ser informadas sobre a possibilidade de um aumento de risco de malformação e deve-se fazer triagem pré-natal.

A deficiência de ácido fólico geralmente ocorre durante a gravidez e os fármacos antiepilépticos agravam esta deficiência que pode contribuir para aumentar a incidência de anomalias congênicas em filhos de mulheres epiléticas em tratamento.

Logo, tem-se recomendado a suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez. Também se recomenda a administração de vitamina K₁ à mãe durante as últimas semanas de gravidez, assim como ao recém-nascido, para a prevenção de distúrbios hemorrágicos. A carbamazepina passa ao leite materno (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática). O benefício da amamentação deve ser avaliado contra a remota possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no lactente. Mães em terapia com carbamazepina podem amamentar, mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex., sonolência excessiva e reação alérgica cutânea).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada por vertigem e sonolência causadas por carbamazepina, especialmente no início do tratamento ou quando em ajuste de dose. Os pacientes devem, portanto, ter cuidado ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) é a principal enzima catalisadora de formação de carbamazepina-10,11-epóxido. A co-administração de inibidores de CYP 3A4 pode resultar em aumento de concentrações plasmáticas, o que pode induzir reações adversas. A administração de indutores de CYP 3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo de carbamazepina, causando diminuição no nível sérico de carbamazepina e uma potente diminuição do efeito terapêutico.

Agentes que podem aumentar o nível plasmático de carbamazepina: verapamil, diltiazem, dextropropoxifeno, viloxazina, fluoxetina, fluvoxamina, possivelmente cimetidina, acetazolamida, danazol, possivelmente desipramina, nicotinamida (em adultos, somente em dose elevada), nefazodona, antibióticos macrolídeo (p. ex.: eritromicina, troleandomicina, josamicina e claritromicina), azóis (p. ex., itraconazol, cetoconazol e fluconazol), terfenadina e loratadina. Uma vez que níveis plasmáticos elevados de carbamazepina podem resultar em reações adversas (por ex., vertigem, sonolência, ataxia e diplopia), a posologia de carbamazepina deverá ser ajustada adequadamente e/ou os níveis plasmáticos monitorizados.

Agentes que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina: fenobarbitona, fenitoína, primidona, progabida ou teofilina, metosuximida, fenxusimida, rifampicina, cispaltina ou doxorubicina e, apesar de os dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam, ácido valproíco ou valpromida. Por outro lado, observou-se que o ácido valproíco, a valpromida e a primidona aumentam o nível plasmático do metabólito farmacologicamente ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A dose de carbamazepina pode, conseqüentemente, ter que ser ajustada. A co-administração de felbamato deve diminuir a concentração sérica da carbamazepina associada com aumento na concentração de carbamazepina-epóxido e diminuindo a concentração de felbamato sérico. Observou-se que a isotretinoína altera a biodisponibilidade e/ou o clearance (depurção) da carbamazepina e da carbamazepina-10,11-epóxido, sendo que,

ao se administrar os dois fármacos concomitantemente, os níveis plasmáticos da carbamazepina devem ser monitorizados.

Efeito de carbamazepina nos níveis plasmáticos de agentes concomitantes: a carbamazepina pode diminuir o nível plasmático ou até mesmo abolir a atividade de certos fármacos. A posologia dos seguintes fármacos pode sofrer ajuste conforme a exigência clínica: clobazam, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproíco, alprazolam, corticosteroides (por ex.: prednisolona e dexametasona), ciclosporina, digoxina, doxiciclina, felodipina, haloperidol, imipramina, metadona, anticoncepcionais orais (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados), teofilina e anticoagulantes orais (varfarina, femprocoumona e dicumarol), felbamato, lamotrigina, zonisamida, tiagabina, topiramato, antidepressivos tricíclicos (por ex.: imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina) e clozapina. Os níveis plasmáticos da fenitoína foram aumentados e reduzidos pela carbamazepina e os níveis plasmáticos da mefenitoína foram aumentados em casos raros.

Combinações a se considerar: a co-administração de carbamazepina e paracetamol pode reduzir a biodisponibilidade de paracetamol/acetaminofeno.

Observou-se que o uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida.

O uso combinado de carbamazepina e lítio ou metoclopramida de um lado e carbamazepina e neurolépticos (haloperidol e tioridazina) de outro, pode causar aumento de reações adversas neurológicas (com a combinação posterior mesmo em presença de “níveis plasmáticos terapêuticos”).

A administração concomitante de carbamazepina e de alguns diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida) pode causar hiponatremia sintomática.

A carbamazepina pode antagonizar os efeitos dos relaxantes musculares não despolarizantes (por ex., pancurônio); sua posologia pode necessitar de aumento e os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para recuperação mais rápida do que o esperado do bloqueio neuromuscular. A carbamazepina, como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool; portanto, é aconselhável que o paciente abstenha-se de álcool.

REAÇÕES ADVERSAS

Particularmente no início do tratamento com carbamazepina, ou se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito frequentemente ou frequentemente, como por exemplo reações adversas no SNC (vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia); distúrbios gastrintestinais (náusea e vômito), assim como reações alérgicas na pele.

As reações adversas relacionadas à dose geralmente diminuem dentro de poucos dias espontaneamente ou após redução transitória da posologia. A ocorrência de reações adversas no SNC pode ser uma manifestação de superdosagem relativa ou de flutuação significativa dos níveis plasmáticos. Em tais casos, é aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos.

Frequência estimada: muito comum ≥ 10% / comum ≥ 1% a < 10% / incomum ≥ 0,1% a < 1% / rara ≥ 0,01% a < 0,1% / muito rara < 0,01%.

• Sistema nervoso central

Neurológicas:

Muito comuns: vertigem, ataxia, sonolência e fadiga. *Comuns:* cefaleia, diplopia e distúrbios de acomodação visual (por ex., visão borrada). *Incomuns:* movimentos involuntários anormais (por ex., tremor, asterixis, distonia, tiques) e nistagmo. *Raras:* discinesia orofacial, distúrbios oculomotores, distúrbios da fala (por ex., disartria ou pronúncia desarticulada da fala), distúrbios coreoatetóticos, neurite periférica,

parestesia, fraqueza muscular e sintomas paréticos. A função da carbamazepina em induzir ou contribuir para o desenvolvimento de síndromes neuromalignas, especialmente em conjunto com neurolépticos, não está bem estabelecida.

Psiquiátricas:

Raras: alucinações (visuais ou auditivas), depressão, perda de apetite, inquietação, comportamento agressivo, agitação e confusão. *Muito rara:* ativação de psicose pré-existente.

• Pele e anexos

Muito comuns: reações alérgicas de pele, urticária, que em alguns casos pode ser grave. *Incomuns:* dermatite esfoliativa e eritroderma. *Raras:* síndrome semelhante ao lupus eritematoso e coceira. *Muito raras:* síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, fotossensibilidade, eritema multiforme e nodoso, alterações na pigmentação da pele, púrpura, acne, sudorese e perda de cabelo. Casos muito raros de hirsutismo (sendo que a relação causal não é clara).

• Sangue

Muito comum: leucopenia. *Comuns:* trombocitopenia e eosinofilia. *Raras:* leucocitose, linfadenopatia e deficiência de ácido fólico. *Muito raras:* agranulocitose, anemia aplástica, aplasia de eritrócito pura, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, reticulocitose e possibilidade de anemia hemolítica.

• Fígado

Muito comuns: gama-GT elevada (causada por indução da enzima hepática), geralmente não relevante clinicamente. *Comum:* fosfatase alcalina elevada. *Incomum:* transaminases elevadas. *Raras:* hepatite colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista e icterícia. *Muito rara:* hepatite granulomatosa.

• Trato gastrintestinal

Muito comuns: náusea e vômito. *Comum:* secura da boca. *Incomum:* diarreia ou constipação. *Rara:* dor abdominal. *Muito raras:* glossite, estomatite e pancreatite.

• Reações de hipersensibilidade

Raras: distúrbio de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, distúrbios semelhantes a linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia e teste da função hepática anormal, ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex. pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon). *Muito raras:* meningite asséptica com mioclonia e eosinofilia periférica, reação anafilática e angioedema. O tratamento deverá ser descontinuado quando tais reações de hipersensibilidade ocorrerem.

• Sistema cardiovascular

Raras: distúrbios de condução cardíaca, hipertensão ou hipotensão. *Muito raras:* bradicardia, arritmias, bloqueio AV com síncope, colapso, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana, tromboflebite e tromboembolismo.

• Sistema endócrino e metabolismo

Comuns: edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do plasma causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (ADH), conduzindo em casos raros, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaleia, confusão mental e anomalias neurológicas. *Muito raras:* aumento de prolactina, com ou sem manifestações clínicas, como galactorreia, ginecomastia e testes de função tireoideana anormais, ou seja, L-tiroxina diminuída (FT4,T4,T3) e TSH aumentado, geralmente sem manifestações clínicas; distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição plasmática de cálcio e 25-OH colecalciferol), e osteomalacia; elevados níveis de colesterol, incluindo colesterol HDL e triglicérides.

• Sistema urogenital

Muito raras: nefrite intersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematúria, oligúria e BUN (nitrogênio uréico sanguíneo)/azotemia elevada), frequência urinária alterada, retenção urinária e distúrbio/impotência sexual.

• Órgãos dos sentidos

Muito raras: distúrbio do paladar, opacificação do cristalino, conjuntivite, distúrbios auditivos, p. ex., zumbido, hiperacusia, hipoacusia e mudança na percepção do espaço.

• Sistema musculoesquelético

Muito raras: artralgia e dor muscular ou cáibra.

• Trato respiratório

Muito rara: hipersensibilidade pulmonar, caracterizada, p. ex., por febre, dispneia, pneumonite ou pneumonia.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos podem ser ingeridos durante, após ou entre as refeições. Os comprimidos devem ser administrados com um pouco de líquido.

Em consequência das interações medicamentosas e farmacocinéticas diferentes das drogas antiepilépticas, a posologia de carbamazepina deve ser ajustada com cuidado em pacientes idosos.

• Epilepsia

Quando possível carbamazepina deve ser prescrita em monoterapia.

O tratamento deve ser iniciado com uma posologia diária baixa, sendo esta aumentada lentamente até que se obtenha um efeito ótimo. A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima (veja **Precauções e advertências**).

Quando carbamazepina for adicionada a terapias anticonvulsivante já existentes, a adição deve ser gradual, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta a posologia do(s) outro(s) anticonvulsivante(s) (veja **Interações medicamentosas**).

- Adultos

Formas orais: inicialmente, 100 a 200 mg 1 a 2 vezes ao dia; aumentar lentamente a dose, geralmente até 400 mg 2 a 3 vezes/dia, até que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pacientes, a dose de 1.600 ou mesmo 2.000 mg/dia pode ser apropriada.

- Crianças

Para crianças acima de 6 anos, a terapia pode começar com 100 mg/dia, aumentada de 100 mg em intervalos semanais.

Dose de manutenção: 10 a 20 mg/kg de peso corporal ao dia, em doses divididas:

- *de 6 a 10 anos:* de 400 a 600 mg por dia.

- *de 11 a 15 anos:* de 600 a 1.000 mg por dia.

• Neuralgia do trigêmeo

A posologia inicial de 200 a 400 mg por dia deve ser elevada lentamente até a obtenção de analgesia (em geral, 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). Reduzir então gradualmente a dosagem para o menor nível de manutenção possível. Em pacientes idosos, indica-se a dose inicial de 100 mg, duas vezes ao dia.

• Síndrome de abstinência alcoólica

A dosagem média é de 200 mg, três vezes ao dia. Em casos graves, esta dosagem pode ser elevada durante os primeiros dias (por ex. 400 mg, 3 vezes ao dia). No início do tratamento de manifestações de abstinência grave, carbamazepina deve ser administrada em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex., clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, carbamazepina pode ser continuada em monoterapia.

• Diabetes insípida central

A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia. Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal.

• Neuropatia diabética dolorosa

A dosagem média é de 200 mg, 2 a 4 vezes ao dia.

• Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares

O intervalo de dose é de 400 a 1.600 mg ao dia, sendo que a posologia usual é de 400 a 600 mg ao dia, em 2 a 3 doses divididas. Em mania aguda, a posologia deve ser aumentada

mais rapidamente, enquanto para a terapia de manutenção em distúrbios bipolares, são recomendados pequenos aumentos de dose a fim de proporcionar tolerabilidade ótima.

SUPERDOSE

• Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular e respiratório.

Sistema nervoso central: depressão do SNC; desorientação, sonolência, agitação, alucinação e coma; visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiper-reflexia inicial, hiporreflexia tardia; convulsões, distúrbios psicmotores, mioclonia e hipotermia.

Sistema respiratório: depressão respiratória e edema pulmonar.

Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensão, às vezes hipertensão e distúrbio de condução com ampliação do complexo QRS; síncope em associação com parada cardíaca.

Sistema gastrintestinal: vômito, esvaziamento gástrico retardado e motilidade intestinal reduzida.

Função renal: retenção de urina, oligúria ou anúria; retenção de fluido, intoxicação hídrica causada por efeito semelhante ao ADH da carbamazepina.

Achados laboratoriais: hiponatremia, possibilidade de acidose metabólica, possibilidade de hiperglicemia e aumento de creatinina fosfoquinase muscular.

• Tratamento

Não há antídoto específico. O tratamento deve ser feito considerando-se inicialmente a condição clínica do paciente: internação; medida do nível plasmático para confirmação da intoxicação por carbamazepina e determinação do grau da superdose; esvaziamento gástrico e lavagem gástrica, com administração de carvão ativado. A demora no esvaziamento do estômago pode ocasionar uma absorção tardia, levando a uma recidiva durante o período de melhora da intoxicação. Devem ser adotadas medidas de suporte em unidade de terapia intensiva, com monitorização cardíaca e correção cuidadosa do equilíbrio eletrolítico. *Recomendações especiais:* em caso de hipotensão, administrar dopamina ou dobutamina I.V.

Distúrbios de ritmo cardíaco: a ser controlado em bases individuais.

Convulsões: administrar um benzodiazepínico (por ex., diazepam) ou outro antiepiléptico, como por exemplo fenobarbital (cuidadosamente, em virtude de depressão respiratória), ou paraldeído. Hiponatremia (intoxicação hídrica): restrição de líquido e infusão I.V. de NaCl 0,9% lenta e cuidadosamente.

Estas medidas são úteis na prevenção de lesão cerebral. É recomendada hemoperfusão com carvão. Diurese forçada, hemodiálise e diálise peritoneal são consideradas não eficazes.

A reincidência e o agravamento da sintomatologia no 2º e 3º dia após a superdose devem ser antecipadas em função da absorção retardada.

PACIENTES IDOSOS

Particularmente no início do tratamento com carbamazepina, ou se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito frequentemente, como, por exemplo, reações adversas no SNC (vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia); distúrbios gastrintestinais (náusea e vômito), assim como reações alérgicas na pele.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Data de fabricação, prazo de validade e n° do lote: vide cartucho. Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP n° 10.640 MS - 1.0181.0520

Medley.

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

S.I.M.

Serviço de

Informações Medley

0800 7298000

www.medley.com.br

000206294

10

