

carbamazepina

Medicamento Genérico

Lei nº 9.787, de 1999

200 mg
Comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 200 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 200 mg contém: carbamazepina 200 mg
Excipientes: lactose monodratada, amido de glicolado de sódio, etilcelulose, glicerol, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

A carbamazepina está indicada no tratamento de alguns tipos de epilepsia: crises parciais simples ou complexas com ou sem generalização secundária e epilepsia tônico-clônica generalizada primária (grande mal); sua utilização pode ser isolada ou em associação a outras drogas anticonvulsivantes. A carbamazepina tem indicação, também, no tratamento de dores, especialmente às decorrentes de polineuropatias periféricas tais como a neuralgia idiopática do trigêmeo, a neuropatia diabética dolorosa e a dor neuropática pós-herpes zoster.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está 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 o paciente 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 uma dose, consulte seu médico.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Siga corretamente as instruções do seu médico quanto ao uso do produto, não interrompendo ou modificando o tratamento antes de consultá-lo. A retirada do produto deve ser gradual, de acordo com orientação médica.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

A carbamazepina é bem tolerada; entretanto, podem ocorrer, principalmente no início do tratamento, as seguintes reações adversas: tontura, dor de cabeça, falta de coordenação dos movimentos, sonolência, cansaço, visão dupla, náusea, vômitos, reações alérgicas da pele, secura da boca, inchaço e aumento do peso. Caso ocorra qualquer reação desagradável no início ou durante o tratamento, avise seu médico; ele lhe dará a orientação adequada.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Se estiver tomando qualquer outro medicamento, avise seu médico. Em especial, a eficácia de anticoncepcionais pode ser reduzida.

Contra-indicações e precauções

Durante o período de tratamento com carbamazepina, o paciente não deve ingerir álcool. 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. A carbamazepina pode ser usada de modo seguro por crianças e pacientes idosos, que devem receber informações específicas do médico como, por exemplo, cuidados na dosagem. Estes pacientes devem estar sob observação estrita do médico, principalmente no início do tratamento. O médico deverá 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. 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

Propriedades farmacológicas

Como agente antiepiléptico, o espectro de atividade da carbamazepina inclui: crises parciais (simples e complexas), com ou sem generalização secundária; crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal), assim como combinações desses tipos de epilepsia. Em estudos clínicos, observou-se que carbamazepina, administrada em monoterapia a pacientes com epilepsia, em particular a crianças e adolescentes, exerce uma ação psicotrópica, incluindo-se 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 as funções cognitivas.

Como agente neurotrópico, carbamazepina é clinicamente eficaz em vários distúrbios neu-

rológicos (por exemplo: prevenção de crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática do trigêmeo). 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 no *diabetes insipidus centralis*.

Como agente psicotrópico, carbamazepina provou ter eficácia clínica em distúrbios afetivos como, por exemplo, no tratamento da mania, e também na prevenção do distúrbio maniaco-depressivo (bipolar), quando administrada como monoterapia ou em associação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio. O mecanismo de ação da carbamazepina foi somente 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 o bloqueio dos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial pode ser um e mesmo o principal mecanismo da ação primária da carbamazepina. Os efeitos acima mencionados, assim como a ação depressiva da carbamazepina no *turnover* (quantidade metabolizada) de catecolamina e na liberação de glutamato, poderiam possivelmente resultar desse efeito primário. Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepilépticos, o efeito depressivo do *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsável pelas propriedades antimaníacas da carbamazepina.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A carbamazepina, ministrada na forma de comprimidos, é absorvida quase completamente, porém, de maneira relativamente lenta. Os comprimidos convencionais apresentam um pico plasmático médio da substância inalterada em 12 horas após uma dose oral única. Em relação à quantidade de substância ativa absorvida, não há diferenças clinicamente relevantes entre as formas farmacêuticas orais. Após uma dose única por via oral de 400 mg de carbamazepina, 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 da 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 inalterada no líquido cefalorraquiano e na saliva reflete a parte da ligação não-proteica do plasma.

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 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 glucuronido como principais metabólitos. O 9-hidroxi-metil-10-carbamol acridan é um metabólito menor relacionado a essa via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% apareceram na urina como produto final da via epóxido. Outra via de transformação importante para a carbamazepina leva a vários compostos monohidroxiolados, bem como ao N-glicuronídeo da carbamazepina.

Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% são excretados na urina e 28% nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose são recuperados 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 glucuronido como principais metabólitos. O 9-hidroxi-metil-10-carbamol acridan é um metabólito menor relacionado a essa via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% apareceram na urina como produto final da via epóxido. Outra via de transformação importante para a carbamazepina leva a vários compostos monohidroxiolados, bem como ao N-glicuronídeo 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 mcg/mL, correspondente a 17 e 50 mcmol/L. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido, metabólito farmacologicamente ativo, foram de cerca de 30% dos níveis de carbamazepina.

Em função de maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas desse 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 funções hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos

Em ratos tratados com carbamazepina por 2 anos, observou-se um aumento na incidência de tumores de fígado. O significado desses 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 indicio de abortamento na dose diária de 300 mg/kg de peso corporal. Fetos de ratos próximos ao termo 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 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 simples e complexas com ou sem generalização secundária. Epilepsia generalizada primária ou crises generalizadas secundariamente com um componente tônico-clônico; formas mistas dessas crises. A carbamazepina é adequada para monoterapia e terapia combinada. Geralmente, a carbamazepina não é eficaz em crises de ausência (pequeno mal).

Mania e tratamento profilático em distúrbios maniaco-depressivos (bipolares).

Síndrome de abstinência alcoólica. Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigemial em decorrência de esclerose múltipla. Neuralgia glossofaríngea idiopática.

Neuropatia pós-herpes zoster. Neuropatia diabética dolorosa.

Diabetis insipidus centralis.

Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a carbamazepina, a fármacos estruturalmente relacionados (por exemplo: antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação. Pacientes com bloqueio atrioventricular, história anterior de depressão da medula óssea ou história de porfiria aguda intermitente. Em nível teórico (relação estrutural a antidepressivos tricíclicos), o uso de carbamazepina não é recomendado em associação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Antes de se administrar a carbamazepina, o(s) IMAO(s) deve(m) ser descontinuados 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 dessas doenças, estimativas de risco significativas para carbamazepina são difíceis de serem obtidas. 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 frequentemente, em associação com uso de carbamazepina; contudo, na maioria dos casos esses efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou de agranulocitose. Todavia, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo-se plaquetas e possivelmente reticulócitos e ferro sérico. Apesar do valor de monitorização hematológica ser duvidoso, sugerem-se algumas condutas, como, por exemplo, avaliar semanalmente no 1º mês, mensalmente nos cinco meses seguintes e depois 2 a 4 vezes ao ano. Se durante o tratamento forem observadas reduções ou baixas definitivas na contagem de plaquetas ou de leucócitos, o quadro clínico e a contagem completa das células sanguíneas devem ser rigorosamente monitorizados. A carbamazepina deverá ser descontinuada, 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, a carbamazepina deverá ser retirada imediatamente.

O produto deverá ser administrado somente sob supervisão médica.

A carbamazepina deverá ser utilizada com cautela em pacientes com crises epiléticas mistas que incluem crises de ausência atípica, pois a carbamazepina nesse caso foi associada a um aumento de frequência de convulsões. Em casos de exacerbação das crises, deve-se descontinuar o uso do produto. 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 peteal ou hemorrágica, o paciente deve consultar seu médico imediatamente. A carbamazepina deve ser prescrita somente após avaliação crítica do risco-benefício e sob monitorização rigorosa para pacientes com história de distúrbios cardíacos, hepático ou renal, reações adversas hematológicas a outros fármacos ou períodos interrompidos de terapia com carbamazepina. Avaliações periódicas e basais da função hepática, particularmente em pacientes com história de doença hepática e em idosos, devem ser realizadas durante o tratamento com carbamazepina. O medicamento deve ser retirado imediatamente nos casos de disfunção hepática agravada ou doença ativa do fígado. Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal, e determinação de valores de BUN (nitrogênio uréico sanguíneo). Reações leves de pele, como, por exemplo, exantema máculo-papular ou macular isolado, são na maioria das vezes transitórias, não perigosas e geralmente desaparecem dentro de poucos dias ou semanas, durante o tratamento ou após uma diminuição da posologia. Entretanto, o paciente deve ser mantido sob cuidadosa supervisão. A carbamazepina mostrou uma 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 sob uso de anticoncepcionais orais. A ação esperada dos anticoncepcionais orais pode ser adversamente afetada pelo uso de carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método.

Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina e entre os 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 de adolescentes; na suspeita de distúrbio de absorção; na suspeita de toxicidade quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (ver Interações Medicamentosas). Se o tratamento com carbamazepina tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiepiléptica

deverá ser feita sob a proteção de um medicamento adequado (por exemplo, diazepam IV ou retal ou fenitoína IV).
A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada por vertigem e sonolência causadas pela 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.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial. Para mulheres em idade fértil deve-se, sempre que possível, prescrever a carbamazepina em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos anti-epilépticos (por exemplo, ácido valpróico mais carbamazepina, mais fenobarbital e/ou fenitoína) 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 primeiros três meses de gravidez. É sabido que filhos de mães epiléticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, incluindo-se malformações. Foi relatada a possibilidade da carbamazepina, como todos os principais fármacos anti-epilépticos, aumentar esse risco, embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia. Entretanto, existem raros relatos de distúrbios do desenvolvimento e malformações, incluindo espinha bífida, associados ao uso de carbamazepina. As pacientes devem ser informadas sobre a possibilidade de um aumento de risco de malformação e deve ser feito um *screening* (triagem) pré-natal. A deficiência de ácido fólico geralmente ocorre durante a gravidez e os fármacos anti-epilépticos agravam essa deficiência, que pode contribuir para um aumento da incidência de anomalias congênitas nos filhos de mulheres epiléticas em tratamento. Logo, têm-se recomendado a suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez. Também recomenda-se a administração de vitamina K à mãe durante as últimas semanas de gravidez, assim como ao recém-nascido, para a prevenção de distúrbios hemorrágicos. A carbamazepina passa para o leite materno (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática). O benefício da amamentação deverá 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 exemplo, sonolência excessiva). Existe um relato de reação grave de hipersensibilidade cutânea em lactente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à indução do sistema enzimático monoxigenase hepático, a carbamazepina pode diminuir o nível plasmático e diminuir ou abolir a atividade de certos fármacos metabolizados por esse sistema. A posologia dos seguintes fármacos poderá sofrer ajuste conforme a exigência clínica: clobazam, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valpróico, alprazolam, corticosteróides (por exemplo, prednisona e dexametasona), ciclosporina, digoxina, doxiciclina, felodipina, haloperidol, imipramina, metadona, anticoncepcionais orais (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados), teofilina e anticoagulantes orais (varfarina, fenprocumona e dicumarol). Níveis plasmáticos de fenitoína foram aumentados e reduzidos pela carbamazepina e níveis plasmáticos de meprobamita foram aumentados em casos raros. As seguintes substâncias aumentaram os níveis plasmáticos da carbamazepina: eritromicina, triandromicina, possivelmente isornicotina, isoniazida, verapamil, diltiazem, dextropropoxifeno, viloxazina, fluoxetina, possivelmente cimetidina, acetazolamida, danazol, possivelmente desipramina e nicotinamida (em adultos, somente em dose elevada). Uma vez que níveis plasmáticos elevados de carbamazepina podem resultar em reações adversas (por exemplo: vertigem, sonolência, ataxia e diplopia), a posologia de carbamazepina deverá ser ajustada adequadamente e/ou os níveis plasmáticos monitorizados. Foi observado que o uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida. O uso combinado de carbamazepina e lítio ou metoclopramida (haloperidol, tioridazina) de outro pode levar a um aumento de reações adversas neurológicas (com a combinação posterior mesmo em presença de níveis plasmáticos terapêuticos). Os níveis plasmáticos de carbamazepina podem ser reduzidos por fenobarbital, fenitoína, primidona, progabida ou teofilina e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam, ácido valpróico ou valpromida. Por outro lado, foi observado que o ácido valpróico, 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 administração concomitante de carbamazepina e de alguns diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) pode levar à hiponatremia sintomática. A carbamazepina pode antagonizar os efeitos de não-despolarização dos relaxantes musculares (por exemplo, pancurônio). Sua posologia pode necessitar de aumento e os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para recuperação mais rápida que o esperado do bloqueio neuromuscular. Foi observado que a isotretinoína altera a biodisponibilidade e/ou o *clearance* (de puração) da carbamazepina e da carbamazepina-10, 11-epóxido, sendo que, ao se administrar os dois fármacos concomitantemente, os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorizados. A carbamazepina, como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool; portanto, é aconselhável que o paciente abstenha-se de álcool.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

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 ocasionalmente ou freqüentemente, como, por exemplo, reações adversas no SNC (vertigem, cefaléia, 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 e, possivelmente, diminuir a dosagem diária e/ou dividi-la em 3 a 4 frações de dose.

- Sistema Nervoso Central:
Neurológicas:

Freqüentes: vertigem, ataxia, sonolência, fadiga.

Ocasionais: cefaléia, diplopia, distúrbios de acomodação visual (por exemplo: visão borrada).

Raras: movimentos involuntários anormais (por exemplo: tremor, asterixis, discinesia orofacial, distúrbios coreoatetóticos, distonia, tiques), nistagmo.

Casos isolados: distúrbios oculomotores, distúrbios da fala (por exemplo: disartria ou pronúncia desarticulada da fala), neurite periférica, parestesia, fraqueza muscular, sintomas paréticos.

Psiquiátricas:

Casos isolados: alucinações (visuais ou acústicas), depressão, perda de apetite, inquietação, comportamento agressivo, agitação, confusão e ativação de psicose preexistente.

- Pele e anexos:

Ocasionais ou freqüentes: reações alérgicas na pele, urticária que, em alguns casos, pode ser grave.

Raras: dermatite foliata e eritroderma, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (síndrome lupus like).

Casos isolados: necrólise epidérmica tóxica, fotossensibilidade, eritema multiforme e nodoso, alterações na pigmentação da pele, púrpura, prurido, acne, sudorese e perda de cabelo; hirsutismo (sendo que a relação causal não é clara).

- Sangue:

Ocasionais ou freqüentes: leucopenia, eosinofilia ocasional e trombocitopenia.

Raras: leucocitose e linfadenopatia.

Casos isolados: agranulocitose, anemia aplásica, aplasia de eritrócito pura, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, reticulocitose, deficiência de ácido fólico e possibilidade de anemia hemolítica.

- Fígado:

Freqüentes: gama G-T elevada (causada por indução da enzima hepática), geralmente não relevante clinicamente.

Ocasionais: fosfatase alcalina elevada e raramente transaminases.

Raras: icterícia, hepatite colestática parenquimatosa (hepatocelular), ou de tipo mista.

Casos isolados: hepatite granulomatosa.

- Trato gastrintestinal:

Ocasionais ou freqüentes: náusea e vômito.

Ocasional: secura da boca.

Raras: diarreia ou constipação.

Casos isolados: dor abdominal, glossite e estomatite.

- 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 exemplo: pulmões, rins, pâncreas e miocárdio).
Casos isolados: meningite asséptica, com mioclonia e eosinofilia periférica. O tratamento deverá ser descontinuado quando tais reações de hipersensibilidade ocorrerem.

- Sistema cardiovascular:

Raras: distúrbios de condução cardíaca.

Casos isolados: bradicardia, arritmias, bloqueio AV com síncope, colapso, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão ou hipotensão, agravamento da doença coronariana, tromboflebite e tromboembolismo.

- Sistema endócrino e metabolismo:

Ocasionais: edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do plasma causadas por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (HAD), conduzindo, em casos isolados, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaléia, confusão mental e anomalias neurológicas.

Casos isolados: ginecomastia ou galactorrhea; testes de função tireoideiana 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), levando em casos isolados à osteomalacia; elevados níveis de colesterol, incluindo-se HDL-colesterol e triglicérides.

- Sistema urogenital:

Casos isolados: nefrite intersticial e insuficiência renal, assim como sinais de disfunção renal (por exemplo: albuminúria, hematúria, oligúria e BUN (nitrogênio uréico sanguíneo)/azotemia elevados, freqüência urinária alterada, retenção urinária e distúrbio/impotência sexual).

- Órgãos dos sentidos:

Casos isolados: distúrbio do paladar, opacificação do cristalino, conjuntivite, tinitus e hiperacusia.

- Sistema músculo-esquelético:

Casos isolados: artralgia, dor muscular ou câibra.

- Trato respiratório:

Casos isolados: hipersensibilidade pulmonar caracterizada por febre, dispnéia e pneumonia.

POSOLOGIA

Os comprimidos podem ser ingeridos durante, após ou entre as refeições com um pouco de líquido. Em pacientes idosos a posologia da carbamazepina deve ser ajustada com cuidado.

- *Epilepsia:*

Sempre que possível, a 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. Após obter-se o controle adequado das crises, a posologia pode ser reduzida gradualmente ao nível mínimo efetivo. A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima (ver Advertências e Precauções). Quando a carbamazepina for adicionada a uma terapia anticonvulsivante já existente, a adição deve ser feita gradualmente, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta à posologia do(s) outro(s) anticonvulsivante(s) (ver Interações Medicamentosas).

Adultos: iniciar com dose de 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia; aumentar lentamente a dose, geralmente até 400 mg, 2 a 3 vezes ao dia, até que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pa-

cientes, a dose de 1600 ou mesmo 2000 mg/dia pode ser apropriada.

Crianças: administrar 10 a 20 mg/kg de peso corporal ao dia, isto é:

- até 1 ano: de 100 a 200 mg, 1 vez/dia.

- de 1 a 5 anos: de 200 a 400 mg/dia, em 2 tomadas.

- de 6 a 10 anos: de 400 a 600 mg/dia, em 2 a 3 tomadas.

- de 11 a 15 anos: de 600 a 1000 mg/dia, em 3 tomadas.

Para crianças de 4 anos ou menos é recomendada a dose inicial de 20 a 60 mg/dia, aumentada de 20 a 60 mg a cada 2 dias. Para crianças acima de 4 anos, a terapia pode começar com 100 mg/dia, aumentada de 100 mg em intervalos semanais.

- *Neuralgia da trigêmeo:*

A posologia inicial de 200 mg 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, 2 vezes ao dia.

- *Síndrome da abstinência alcoólica:*

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

- *Diabetes insipidus centralis:*

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 e tratamento profilático do distúrbio maniaco-depressivo (bipolar):*

O intervalo de dose é de 400 a 1600 mg ao dia, sendo que a posologia usual é de 400 a 600 mg ao dia, em 2 a 3 doses fracionadas. No tratamento da mania aguda, a posologia deve ser aumentada mais rapidamente, enquanto que para profilaxia de distúrbios bipolares são recomendados pequenos aumentos de dose, a fim de se proporcionar tolerabilidade ótima.

SUPERDOSAGEM

- *Sinais e sintomas:*

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

Sistema Nervoso Central: depressão do SNC, desorientação, sonolência, agitação, alucinação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardia, convulsões, distúrbios psicomotores, mioclonia e hipotermia.
Sistema respiratório: depressão respiratória e edema pulmonar.
Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensão, às vezes hipertensão, 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 pelo efeito semelhante ao HAD 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 pela carbamazepina e determinação do grau da superdosagem, esvaziamento gástrico e lavagem gástrica com administração de carvão ativado. 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 IV. **Distúrbios em ritmo cardíaco:** a serem controlados em bases individuais.

Convulsões: administrar um benzodiazepínico (por exemplo, diazepam) ou outro anti-epiléptico como, por exemplo, fenobarbital (cuidadosamente, por causa da depressão respiratória) ou paraldeído.

Hiponatremia (intoxicação hídrica): restrição de líquido e infusão IV de NaCl a 0,9% lenta e cuidadosamente.

Essas medidas são úteis na prevenção de lesão cerebral. É recomendada hemoperfusão com carvão. Diurese forçada, hemodilúse e diálise peritoneal são considerados ineficazes. A reincidência e o agravamento da sintomatologia nos 2 e 3 dias após a superdosagem devem ser previstos em função da absorção retardada.

PACIENTES IDOSOS

A carbamazepina pode ser usada de modo seguro por pacientes idosos, que devem receber informações específicas do médico como, por exemplo, cuidados na dosagem. Estes pacientes devem estar sob observação estrita do médico, principalmente no início do tratamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS - 1.1213.0224

Farmacêutico responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães CRF-SP nº 12.449

Produzido por: Teva Pharmaceutical Industries Ltd. - GRUPO TEVA
17 Hashikma Street 353 - Kfar Sava 44102 - Israel

Importado e embalado por:
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

BIOTEVA é Marca Registrada da Teva Pharmaceutical
Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

 **CAC**
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a qua.)
8:00 h às 12:00 h (sex.)