

Sistema urogenital:
- muito raras: nefrite intersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por exemplo, albuminúria, hematuria, oligúria e BUN (nitrogênio uréico sanguíneo/sazetemia elevada)), freqüência urinária alterada, retenção urinária e distúrbio/impotência sexual.
Órgãos dos sentidos:
- muito raras: distúrbio do paladar, opacificação do cristalino, conjuntivite, distúrbios auditivos, por exemplo: zumbido, hiperacusia, hipocúscia e mudança na percepção do espaço.
Sistema músculo-esquelético:
- muito raras: artralgia e dor muscular ou cáibra.
Trato respiratório:
- muito raras: hipersensibilidade pulmonar, caracterizada por exemplo, por febre, dispnéia, pneumonia ou pneumonite.

Alteração nos exames clínicos laboratoriais
Pode indicar níveis fisiavelmente elevados de ferfenazina. As concentrações dos hormônios da tireóide podem diminuir.

Posologia
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. Quando carbamazepina for adicionada a terapias anticonvulsivantes já existentes, a adição deve ser gradual, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta a posologia do(s) outro(s) anticonvulsivante(s).
Azútes
Inicialmente, 100 mg 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 1600 ou mesmo 2000 mg/dia pode ser apropriada.
Crianças
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 dois dias. Para crianças acima de 4 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:
- até 1 ano: de 100 a 200 mg por dia
- de 1 a 5 anos: de 200 a 400 mg por dia
- de 6 a 11 anos: de 400 a 600 mg por dia
- de 11 a 15 anos: de 600 a 1000 mg por dia
Neuralgia do trigêmeo
A posologia inicial de 200 mg a 400 mg por dia, deve ser elevada lentamente até 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., clometazol, clordazepóxido). Após o alívio da fase aguda, carbamazepina pode ser descontinuada em monoterapia.
Diabetes insipida 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 mg a 1600 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 a 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 e coma; visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiper-reflexia inicial, hipó-reflexia tardia; convulsões, distúrbios psicomotores, 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 gastrointestinal: 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 superdosagem; 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 do 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 paralaldeído.
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, hemodálise e diálise peritoneal são consideradas não eficazes.
A reinicialidade e o agravamento da sintomatologia no 2º e 3º dia após a superdosagem devem ser antecipadas em função da absorção retardada.

Pacientes idosos
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. Devem ser realizadas avaliações periódicas e bases da função hepática durante o tratamento com carbamazepina.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECETA".
Reg. M.S. nº 1.0235.0548
Adm. Resp. Dr. Cláudia dos Reis Tassinari
CRF-SP nº 15.346
EMS S/A
Rua Comendador Carlo Mário Gardano, 450
S. B. do Campo/SP - CEP 09720-470
CNPJ: 57.507.378/0001-01
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Logo, fabricação, validade: vide cartucho.
 SAC 0800-191914
www.emsgermaticos.com.br

087595

carbamazepina



FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimidos. Embalagens contendo 20, 30, 40 e 60 comprimidos de 200 mg ou 400 mg.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO	
Cada comprimido de 400 mg contém:	
carbamazepina	400 mg
excipiente* q.s.p.	1 com.
* celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, povidona.	
Cada comprimido de 200 mg contém:	
carbamazepina	200 mg
excipiente* q.s.p.	1 com.
* celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, povidona.	

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: a carbamazepina é um medicamento antiepiléptico.
Cuidados de armazenamento: manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.
Prazo de validade: o número do lote e as datas de fabricação e validade estão gravadas na embalagem externa do produto. Este produto não deve ser utilizado com o prazo de validade vencido, sob risco de efeito desejado não ocorrer.
Gravidez e lactação: informe seu médico a ocorrência de gravidez na gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. 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.
Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção do produto deve ser gradual, de acordo com orientação médica.
Reações adversas: informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como tontura, dor de cabeça, falta de coordenação dos movimentos, sonolência, cefaleia, visão dupla, náuseas, vômitos, reações alérgicas na pele, secura na boca, inchaço e aumento de peso.
TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
Ingestão concomitante com outras substâncias: o paciente não deve ingerir bebidas alcoólicas durante o período de tratamento. Deve ser ingerido juntamente com alimentos para diminuir a irritação gastrointestinal.
Contra-indicações e precauções: informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Este produto é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. O médico deve ser avisado se o paciente for portador de qualquer outra doença e alegar conhecida ao medicamento e/ou a alguns medicamentos antidepressivos.
Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.
NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
Características
Como agente antiepiléptico, o espectro de atividade da 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, a carbamazepina é clinicamente eficaz em vários distúrbios neurológicos, por ex.: prevenção de crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática e secundária do trigêmeo; além disso, é usado para alívio de dor neurogênica em uma variedade de condições, inclusive tabes dorsalis, paratetania 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 síndrome insípida central.
Como agente psicotrópico, a 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 (maníaco-depressivo), quando administrado como monoterapia ou em associação com neuroleptícos, antidepressivos ou lítio, distúrbios esquizofrênicos excitados e mania excitada, em combinação com outros neuroleptícos, e em episódios cíclicos rápidos.
O mecanismo de ação da carbamazepina 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 antimaníacas da carbamazepina.
A carbamazepina é lentamente e irregularmente absorvida pelo trato gastrointestinal. Favorecida quando administrada com alimento (70%). Após uma única dose por via oral de 400 mg de carbamazepina, o pico médio de concentração plasmática é de aproximadamente 4,5 mg/ml. 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.
A carbamazepina é extremamente distribuída por todo o corpo e se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (cerca de 75% nos adultos e 55% a 59% nas crianças). A forma não ligada atravessa facilmente a barreira hemoliquórica. Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno. Assumindo a completa absorção da carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia de 0,8 – 1,9 l/kg.
A carbamazepina é extensamente metabolizada pelo fígado (87%), onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glicuronídeo 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-carbamoi acridan é um metabólito menor relacionado à esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparecem na urina como produto final via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monohidroxiolados, bem como ao N-glicuronídeo da carbamazepina.
Induz o seu próprio metabolismo durante tratamentos prolongados. A meia vida 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 monogênese hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por exemplo fenitoina, fenobarbital), a meia vida média encontrada é de 9 a 10 horas. A meia vida média de eliminação do metabólito 10,11-epóxido no plasma é cerca de 6 horas após dose única oral do próprio epóxido.
A carbamazepina é excretada principalmente pela urina (72%) e parcialmente (28%) excretada pelas 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 dialisável.
Em função da maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que adultos.

Indicações
- Epilepsia

BU-623/LAETUS 174



- Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.
- Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.
- A carbamazepina é adequada para monoterapia e terapia combinada. A carbamazepina geralmente não é eficaz em crises de ausência (pequeno mal) e em crises monoclônicas.
- Não é indicada o tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.
- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia ilíopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neurralgia ciática do tipo de origem neuromuscular.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuromuscular.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula ou a fármacos estruturalmente relacionados à carbamazepina como por exemplo, os antidepressivos tricíclicos. Pacientes com bloqueio atrió-ventricular, história anterior de depressão da medula-óssea ou história de porfiria aguda intermitente.

- Não é indicada em uma estrutura relacionada 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 deve(m) ser descontinuado(s) por no mínimo 2 semanas, ou mais se a situação clínica o permitir.

Precauções e advertências

Agranulocitose e anemia aplásica 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 pessoas por milhão por ano para anemia aplásica.

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 aplásica 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.

Apesar do valor de monitorização hematológica ser duvidoso, sugere-se que a periodicidade dos testes sejam feitos semanalmente no 1º mês, mensalmente nos 5 meses seguintes e, depois, 2 a 4 vezes ao ano. Se durante o tratamento forem observados 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. A carbamazepina deverá ser descontinuada se ocorrer alguma evidência significativa de depressão sanguínea.

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.

A carbamazepina deverá ser administrada somente sob supervisão médica.

Este produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com crises mistas que incluem 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 precursores 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 petequeal 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 distúrbio 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 BUN (nitrogênio uréico sanguíneo).

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 de 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 distúrbios na fertilidade masculina e/ou espermato gênese 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.

A interrupção abrupta do tratamento com carbamazepina pode provocar crises. Se o tratamento de um paciente epilético tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiépilética 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: 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 anomalias congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiépiléticos 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.

Sabe-se que filhos de mães epiléticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, inclusive malformações. Foi relatada a possibilidade da carbamazepina, como todos os principais fármacos antiépiléticos, 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, inclusive espinha bífida, 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 antiépiléticos agravam esta deficiência que pode contribuir para aumentar a incidência de anomalias congênitas 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.

Lactação: 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 P4503A4 (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 inibidores de CYP-3A4 pode aumentar a propensão 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 cimetiđina, acetazolamida, danazol, possivelmente desipramina, nicotinađida (em adultos, somente em dose elevada), nefazodona,

antibióticos macrolídicos (por ex., eritromicina, trolandromicina, josamicina e claritromicina), azóis (por ex., itraconazol, cicloconazol 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, metossuxímida, etossuxímida, ritandrolina, iminpramina, melastrolina e, apesar dos dados serem parcialmente conflitantes, possivelmente também por clonazepam, ácido valpróico ou valpromida. Por outro lado, observou-se 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 deve, concomitantemente, 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 a depuração 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 da 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: clofazim, clonazepam, etossuxímida, primidona, ácido valpróico, aprazolam, corticosteróides (por ex., prednisona e dexametasona), ciclospolina, digoxina, doxiciclina, felodipina, fenofibrato, iminpramina, melastrolina, anticoncepcionais orais, métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados), teofilina e antiocagulantes orais (varfarina, fenpropumona e dicumarol), felbamato, lamotrigina, zorisamida, tagabina, topiramato, antidepressivos tricíclicos (por ex., imipramina, amitriptilina, nortriptilina e cimetpramina) e ciclospolina.

Os níveis plasmáticos de fenitoína foram aumentados e reduzidos pela carbamazepina e os níveis plasmáticos da mephenitoína 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 metoprololam de um lado e carbamazepina e neurópticos (haloperidol e flortiazidina) 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.

Interações alimentares

A carbamazepina, como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool; portanto, é aconselhável que o paciente abstenha-se de álcool. Tem a sua absorção favorecida quando administrada com alimentos.

Reações adversas/colaterais

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 freqüentemente, como por exemplo, reações adversas no SNC (vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia), distúrbios gastrointestinais (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 supordosagem 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 da dose.

Frequência estimada:

- comum: 10%;
- comum: 1% a < 10%;
- incomum: 0,1% a < 1%;
- rara: 0,01% a < 0,1%;
- muito rara: < 0,01%.

Neurológicas:

- muito comuns: vertigem, ataxia, sonolência, fadiga;
- comuns: cefaleia, diplopia e distúrbios de acomodação visual (por exemplo, visão borrada);
- incomuns: movimentos involuntários anormais (por exemplo, tremor, asterixis, distonia, tiques) e nistagmo;
- raro: discinesia orofacial, distúrbios oculomotores, distúrbios da fala (por exemplo, disartria ou pronúncia desarticulada da fala), distúrbios orofaríngeos, neurite periférica, parestesia, fraqueza muscular e sintomas paréticos. A função da carbamazepina em induzir ou contribuir para o desenvolvimento de síndromes neuromalinas, especialmente em conjunto com neurópticos, não está bem estabelecida.

Psiquiátricas:

- raras: alucinações (visuais ou auditivas), depressão, perda de appetite, 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 estoliativa e eritrodermia;
- raras: síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, coceira;
- muito raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, fotossensibilidade, eritema multiforme e nodoso, alterações na pigmentação da pele, púrpura, acne, sudorese e perda de cabelo.

Sangue:

- muito comum: leucopenia;
- comuns: trombocitose e eosinofilia;
- raras: leucocitose, linfadenopatia e deficiência de ácido fólico;
- muito raras: agranulocitose, anemia aplásica, aplasia de eritrócito pura, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, reticulocitose e possibilidade de anemia hemolítica.

Fígado:

- muito comum: gama-GT elevada (causada por indução da enzima hepática), geralmente não relevante clinicamente;
- comum: fosfatase alcalina elevada;
- incomum: transaminases elevadas;
- raras: hepatite coléstatica e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista e icterícia;
- muito raro: hepatite granulomatosa.

Trato gastrointestinal:

- muito comuns: náusea e vômito;
- comum: secura da boca;
- incomum: diarreia ou constipação;
- raro: dor abdominal;
- muito raras: glossite, estomatite e pancreatite.

Reações de hipersensibilidade:

- raras: distúrbios de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, distúrbios semelhantes a infirma, 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, miocárdio e colón);
- muito raras: meningite asséptica com micidonia e eosinofilia periférica, reação anafilática e angioedema. O tratamento deverá ser descontinuado quando tais reações de hipersensibilidade ocorrerem.

- raras: distúrbios de condução cardíaca, hipertensão ou hipotensão;

- muito raras: bradicardia, arritmias, bloqueio AV com síncope, colapso, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana, trombolíbia 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, edema cerebral e anorexia neurológica;
- muito raras: aumento de prolactina, com ou sem manifestações clínicas, como galactorreia, ginecomastia e testes de função tireoideana anormais, ou seja, T-troxina diminuída (T4,T4,13) e TSH aumentado, geralmente sem manifestações clínicas; distúrbios do metabolismo osseo (diminuição plasmática de cálcio e 25-OH colecalciferol), e osteomalacia; elevados níveis de colesterol, incluindo colesterol HDL e triglicérides.

