

#### Sistema urogenital:

- muito raras: nefrite intersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por exemplo: albuminúria, hematuria, oligúria e BUN (nitrogênio ureico 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, 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

Podem indicar níveis falsamente elevados de ferrenazina. As concentrações dos hormônios da tireoide 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).

#### Adultos

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 10 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; vômito, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiper-reflexia inicial, hiporreflexia 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 ácidos metabólicos, 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: interação; medida do nível plasmático para confirmação da intoxicação por carbamazepina e determinação do grau de 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 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 hemofusão 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 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 basais da função hepática durante o tratamento com carbamazepina.

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

Reg. M.S. nº 1.0235.0548

Farm. Resp. Dr. Ronaldo Caza de Dio

CNF-SP nº 15.710

#### EMS S/A

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13196-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 07.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Em função da maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que adultos.

Lote, fabricação, validade: vide cartucho.

**SAC 0800-191914**  
**www.ems.com.br**

089270

# 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, água purificada.

Cada comprimido de 200 mg contém:

carbamazepina.....200 mg

excipiente\* q.s.p.....1 com.

\* celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, povidona, água purificada.

##### 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 do efeito desejado não ocorrer.

**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:** 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, cansaço, visão dupla, náusea, vômitos, reações alérgicas na pele, secura na boca, inchaço e aumento de peso.

##### TODO 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.

**Contraindicações e precauções:** informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Este produto é contraindicado a pacientes com carbamazepina administrada em monoterapia a pacientes com epilepsia, em particular crianças e adolescentes, exceto uma ação psicótropica, inclusive efeito positivo sobre os sintomas da 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 neurotóxico, 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, 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 desamblyopatia; reduz o volume urinário e alivia a sensação de sede na diabetes insipida 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 (manico-depressivo), quando administrado como monoterapia ou em associação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio, distúrbios esquizofrênicos excitados e mania excêntrica, em combinação com outros neurolépticos, e em episódios cíclicos rápidos.

O mecanismo de ação da carbamazepina só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitável, 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.

Emusando 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 mcg/ml.

As concentrações plasmáticas de steady-state (estado de equilíbrio) da carbamazepina são atingidas em cerca de uma a duas semanas, dependendo da automodulação individual pela carbamazepina e pela heterodução 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 69% 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 (97%), onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, sendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glucuronídeo 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-carbamolol acridin é um metabólito menor relacionado a esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparece na urina como produto final via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monohidroxiolados, bem como ao N-glucuronídeo da carbamazepina.

Induz o seu próprio metabolismo durante tratamentos prolongados. A meia vida de eliminação da carbamazepina alterada 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 monogenese hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por exemplo fenilina, 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 dializável.

Em função da maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que adultos.

##### Indicações

• Epilepsia

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

BU-623/LAETUS 174



- 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.  
 • Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.  
 • Mania aguda e distúrbios psicóticos.  
 • Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.  
 • Neuropatia diabética dolorosa.  
 • Diabetes insipida central. Polúria e polidipsia de origem neuromoral.

**Contraindicações**

Hipertensão, corcêchadas aos componentes da fórmula ou a fármacos estruturalmente relacionados à carbamazepina como, por exemplo, os antidepressivos tricíclicos.  
 Pacientes com bloqueio átrio-ventricular, história anterior 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 monoaminooxidase (IMAO), antes de se administrar a carbamazepina, e(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 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.

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 medular.

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 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 qualquer hepatite atípica.

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 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 ureico sanguíneo).  
 Reações leves da pele, como, por exemplo, exantema maculopapular ou maculur solares, 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 genese anormal, porém a relação causal não foi estabelecida. Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usam 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 antiepiléptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado (por ex., diazepam iv, ou retal ou fenitoina iv).

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 antiepilépticos é maior do que naquelas 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 antiepilépticos, aumentar esse risco, embora tenham 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 história 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 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 lactante. 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 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, nicotina (em adultos, somente em dose elevada), nefazodona, antibióticos macrolídeos (por ex., eritromicina, troleandomicina, josamicina e claritromicina), azóis (por ex., itraconazol, osetoconazol 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 teofina, metossuximida, feneturidina, ritampirina, cisplatina ou doxorrubicina e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por donepezam, ácido valproico ou valpromida. Por outro lado, observou-se que o ácido valproico, 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 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: cloazepam, donepezam, etosuximida, primidona, ácido valproico, alprazolam, corticosteróides (por ex., prednisona e dexametasona), ciclosporina, digoxina, digoxina, felodipina, haloperidol, imipramina, meladona, anticoncepcionais orais, (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados), teofilina e carbamazepina oral (verafina, fenproporexona e dicumarol), felbamato, lamotrigina, zonisamida, gabapina, topiramato, antidepressivos tricíclicos (por ex., imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina) e cizopina.

Os níveis plasmáticos de fenitoína foram aumentados e reduzidos pela carbamazepina e os níveis plasmáticos da mepfenitoína foram aumentados em casos raros.

**Combinações e 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 metoprololamida de um lado e carbamazepina e neurolepticos (haloperidol e flortizidina) 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 frequentemente, 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 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 da dose.  
**Frequência estimada:**

- muito comum: 10%;

- comum: 1% a < 10%;

- incomum: 0,1% a < 1%;

- rara: 0,01% a < 0,1%;

- muito rara: < 0,01%.

- 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;

- rara: disinesia orofacial, distúrbios oculomotores, distúrbios da fala (por exemplo, disartria ou pronúncia desarticulada da fala), distúrbios coreoalécticos, neurite periférica, parestesia, fraqueza muscular e sintomas paréticos. A função da carbamazepina em induzir ou contribuir para o desenvolvimento de síndromes neuromiálgicas, especialmente em conjunto com neurolepticos, 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 foliolar e eritroderma;

- raras: síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, 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.

**Sangue:**

- muito comum: leucopenia;

- comuns: trombocitopenia e eosinofilia;

- raras: leucocitose, linfadenopatia e deficiência de ácido fólico;

- muito raro: agranulocitose, anemia aplástica, 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 colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista e icterícia;

- muito raras: hepatite granulomatosa.

**Trato gastrointestinal:**

- muito comuns: náusea e vômito;

- comum: secura da boca;

- incomum: diarreia ou constipação;

- rara: dor abdominal;

- muito raras: glosseite, esofagite e pancreatite.

**Reações de hipersensibilidade:**

- raras: distúrbios de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, distúrbios semelhantes a lúpus, 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 modicão 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, Tiroxina diminuída (T4,T4,T3) e TSH aumentado, geralmente sem manifestações clínicas; distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição plasmática de cálcio e 25-OH colecalciferol), e osteomielite; elevados níveis de colesterol, incluindo colesterol HDL e triglicérides.

