

TEGRETOL[®]**TEGRETOL[®] CR Divitabs[®]**

carbamazepina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

TEGRETOL:

Comprimidos convencionais de 200 mg – Embalagens com 20 ou 60 comprimidos.

Comprimidos convencionais de 400 mg – Embalagem com 20 comprimidos.

Suspensão oral a 2% - Embalagem com 1 frasco de 100 mL + 1 seringa dosadora.

TEGRETOL CR Divitabs:

Comprimidos divisíveis de liberação controlada de 200 mg e 400 mg – Embalagens com 20 ou 60 comprimidos.

Via oral**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

TEGRETOL Comprimidos: cada comprimido contém 200 mg ou 400 mg de carbamazepina.

Excipientes: celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.

TEGRETOL Suspensão oral a 2%: cada 1 mL contém 20 mg de carbamazepina.

Excipientes: estearato de macrogol, celulose microcristalina, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, hidroxietilcelulose, ácido sórbico, propilenoglicol, aromatizante caramelo e água purificada. A suspensão contém sorbitol, que é lentamente convertido à glicose, podendo portanto ser administrado a diabéticos.

TEGRETOL CR Divitabs: cada comprimido contém 200 mg ou 400 mg de carbamazepina.

Excipientes: dióxido de silício, croscarmellose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, copolímero do ácido metacrílico, polissorbato 80, dióxido de titânio, estearato de magnésio, etilcelulose, álcool cetílico, lauril sulfato de sódio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

TEGRETOL pertence ao grupo de medicamentos antiepiléticos (medicamentos para crises convulsivas).

Epilepsia é um distúrbio caracterizado por duas ou mais crises convulsivas (ataques epiléticos). Estas crises ocorrem quando mensagens que partem do cérebro para os músculos não são propriamente transmitidas pelo sistema nervoso do organismo. TEGRETOL auxilia no controle destas transmissões de mensagens, regula as funções do sistema nervoso e também controla as outras doenças mencionadas no próximo item.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

TEGRETOL é usado no tratamento de determinados tipos de crises convulsivas (epilepsias). É também usado no tratamento de algumas doenças neurológicas (como por exemplo, uma condição dolorosa da face chamada neuralgia do trigêmeo), tão bem quanto em determinadas condições psiquiátricas (tais como as conhecidas como episódios de mania de distúrbios do humor bipolar e um certo tipo de depressão). Não deve ser usado em dores comuns.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES

Não tome TEGRETOL:

- Se você é alérgico (hipersensível) à carbamazepina ou a qualquer outro componente de TEGRETOL listado no início desta bula.
- Se você tem alguma doença grave do coração.
- Se você já teve alguma doença séria do sangue no passado.
- Se você tem um distúrbio na produção de porfirina, um pigmento importante para o funcionamento do fígado e formação do sangue (também chamada de porfiria hepática).
- Se você estiver também tomando medicamentos pertencentes a um grupo especial de antidepressivos denominados inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs).

Se algum destes itens for o seu caso, informe o seu médico antes de começar a tomar o TEGRETOL. Se você não tem certeza se é alérgico ou não, certifique-se com o seu médico.

ADVERTÊNCIAS

Tenha cuidado especial com TEGRETOL:

- Se você tem distúrbios do sangue (incluindo aqueles causados por outros medicamentos).
- Se você já teve alguma vez alergia (sensibilidade) incomum (erupções cutâneas ou qualquer outro sinal de alergia) à oxcarbazepina ou qualquer outro medicamento. É importante notar que se você é alérgico à carbamazepina, as chances de você ter reação alérgica com a oxcarbazepina (Trileptal®) são aproximadamente de 1 em 4 (25%).
- Se você tem ou já teve doença do coração, fígado ou rim no passado.
- Se você tem pressão aumentada no olho (glaucoma).
- Se você foi diagnosticado pelo seu médico como portador de distúrbio mental chamado psicose que pode ser acompanhada de confusão ou agitação.
- Se você estiver tomando hormônio contraceptivo (medicamento que evita gravidez). TEGRETOL pode tornar o contraceptivo ineficaz. Portanto, você deve usar um método diferente ou adicional de contracepção não hormonal, enquanto estiver tomando TEGRETOL, para ajudar a prevenir-se contra uma gravidez indesejada. Informe o seu médico, se ocorrer sangramento vaginal irregular. Se você tiver dúvidas, pergunte ao seu médico.

Informe o médico imediatamente nos seguintes casos:

- Se ocorrerem algumas reações alérgicas tais como febre com inchaço do nódulo linfático, erupção cutânea ou com bolhas na pele, procure um médico imediatamente ou vá para o pronto socorro mais próximo (veja “Quais os males que este medicamento pode causar?”).
- Se ocorrerem reações de pele graves, tais como erupção cutânea, pele vermelha, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele acompanhada por febre, informe imediatamente o seu médico ou vá para o pronto socorro mais próximo (veja “Quais os males que este medicamento pode causar?”). Estas reações podem ser mais freqüentes em pacientes originários de alguns países asiáticos (por ex. Taiwan, Malásia e Filipinas) e em pacientes com descendência chinesa.
- Se você sofrer um aumento na freqüência de convulsões, informe imediatamente o seu médico.
- Se você notar sintomas sugestivos de hepatite, tal como icterícia (amarelamento da pele e olhos), informe o seu médico, imediatamente.

Não interrompa o tratamento com TEGRETOL, sem antes verificar com o seu médico. Para prevenir pioras repentinas de suas crises convulsivas, não descontinue sua medicação abruptamente.

Administração de TEGRETOL com alimento ou bebida: Não tome bebidas alcoólicas quando estiver em tratamento com TEGRETOL.

Não beba suco de toranja (*grapefruit*) e nem coma esta fruta, uma vez que ela pode aumentar o efeito de TEGRETOL. Outros sucos, como os de laranja e maçã, não têm este efeito.

Crianças e pacientes idosos: podem usar de modo seguro TEGRETOL e devem receber informações específicas do médico, como por exemplo cuidados na dosagem. Estes pacientes devem ficar sob observação rigorosa do médico, principalmente no início do tratamento (veja “Como devo usar este medicamento?” e “Quais os males que este medicamento pode causar?”).

Gravidez e amamentação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe seu médico se você estiver grávida ou está planejando engravidar.

O controle das crises epiléticas durante a gravidez é importante. Porém, existe um possível risco para o seu bebê, se você toma a medicação antiepilética (medicamento para crises convulsivas) durante a gravidez. O seu médico irá avaliar o risco potencial de você tomar o TEGRETOL durante a gravidez.

Não pare o tratamento com TEGRETOL sem antes conversar com o seu médico.

Informe o seu médico se você estiver amamentando. A substância ativa de TEGRETOL passa para o leite materno. O médico irá avaliar o seu caso e decidir se você deve ou não tomar o TEGRETOL. Se o médico decidir que sim, ele irá acompanhar os possíveis efeitos adversos no seu(sua) filho(a). No entanto, se você notar o aparecimento de efeitos adversos nele(a), como por exemplo, muita sonolência, interrompa a amamentação e informe o médico.

PRECAUÇÕES

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: TEGRETOL pode fazer você sentir sonolência ou vertigem ou pode causar a sensação de “visão borrada”, especialmente no início do tratamento ou quando em ajuste de dose. Portanto, você deve ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas ou ao fazer outras atividades que requeiram muita atenção.

Informações importantes sobre alguns componentes de TEGRETOL suspensão oral: Cada mL de suspensão oral contém 175 mg de sorbitol. Quando administrado conforme as recomendações de dosagem, a dose máxima diária contém 17,5 g de sorbitol. O sorbitol pode causar distúrbio estomacal e diarreia. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

TEGRETOL suspensão oral contém parahidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Você pode precisar de uma alteração na dose ou, em alguns casos, interromper um dos medicamentos.

Irregularidade no período de menstruação pode ocorrer em mulheres que estejam tomando hormônios contraceptivos (anticoncepcionais) e TEGRETOL. O contraceptivo hormonal pode se tornar menos efetivo e você deve considerar o uso de um outro método para evitar a gravidez.

Você não deve ingerir álcool durante o período de tratamento com TEGRETOL (veja “Administração de TEGRETOL com alimento ou bebida”).

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ASPECTO FÍSICO

Comprimidos convencionais: comprimidos brancos, redondos e planos.

Comprimidos divisíveis de liberação controlada: comprimidos ovais levemente biconvexos, com coloração bege alaranjado.

Suspensão oral: suspensão viscosa, branca.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Comprimidos convencionais e divisíveis de liberação controlada: odor e sabor característicos.

Suspensão oral: odor e sabor de caramelo.

DOSAGEM

O tratamento da epilepsia geralmente começa com 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia, em adultos. A dose é, então, aumentada gradualmente, para 800 a 1.200 mg ao dia (em alguns pacientes, 1.600 mg ou até 2.000 mg ao dia, pode ser necessária), dividida em 2 ou 3 tomadas. O tratamento em crianças é geralmente iniciado com 100 a 200 mg ao dia (baseado em 10 a 20 mg/kg de peso corpóreo por dia) e manter em 400 a 600 mg ao dia. Adolescentes podem receber entre 600 a 1.000 mg por dia.

Para a neuralgia trigeminal a dose inicial de 200 a 400 mg ao dia é aumentada gradualmente até que não haja mais dor (geralmente 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). Para pacientes idosos, uma dose inicial mais baixa (100 mg, 2 vezes ao dia) é recomendada.

Para mania aguda e manutenção do tratamento dos distúrbios afetivos bipolares, a dose em geral é de 400 a 600 mg ao dia (faixa de dosagem: cerca de 400 a 1.600 mg ao dia).

Seu médico irá indicar exatamente as doses de TEGRETOL que você precisa tomar.

COMO USAR

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Nunca exceda a dose recomendada. Todas essas recomendações o ajudarão a obter melhores resultados no tratamento e reduzir a chance de efeitos adversos sérios. Não tome doses extras de TEGRETOL por sua conta, nem com mais frequência e nem por mais tempo que o recomendado pelo seu médico.

Se você estiver tomando TEGRETOL, não pare de tomá-lo repentinamente sem antes consultar seu médico. Ele irá dizer se você pode e quando deve parar de tomar este medicamento (veja "Advertências").

Quando e como tomar: TEGRETOL é sempre (exceto no primeiro dia, possivelmente) administrado em doses diárias divididas, ou seja, 2 a 4 vezes ao dia, dependendo da sua condição médica.

A dose prescrita pelo seu médico pode ser diferente da dose descrita nesta bula. Se este for o caso, siga as orientações do seu médico.

Tome TEGRETOL durante ou após as refeições. Engula os comprimidos com um pouco de líquido; se necessário, os comprimidos podem ser quebrados ao meio, na linha marcada no comprimido, e engolidos sem mastigar. A suspensão deve ser agitada antes do uso.

Caso você se esqueça de tomar TEGRETOL: se você se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, caso esteja muito perto da hora de tomar a próxima dose,

não tome a dose esquecida; apenas, continue o esquema de dose habitual. Não tome o dobro da dose para sobrepor a dose esquecida.

O que mais você deve saber enquanto estiver tomando TEGRETOL?

É muito importante que o seu médico acompanhe o seu progresso através de consultas regulares. Ele pode solicitá-lo testes periódicos de sangue, especialmente quando você estiver iniciando o tratamento com TEGRETOL.

Antes de passar por qualquer tipo de cirurgia, incluindo a de tratamento dentário ou de emergência, informe ao médico ou dentista que fará a cirurgia, que você está tomando TEGRETOL.

A retirada do produto deve ser gradual e de acordo com a orientação médica.

Depois de aberto, manter o medicamento fechado e em lugar seguro.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

TEGRETOL pode causar alguns efeitos indesejáveis em algumas pessoas. Eles são geralmente moderados e ocorrem principalmente no início do tratamento e, comumente, desaparecem após alguns dias de tratamento.

Alguns efeitos podem ser sérios

Informe o seu médico imediatamente, se algum dos seguintes efeitos adversos ocorrer. Estes efeitos podem ser sinais precoces de reações graves ao seu sangue, fígado, rins ou outros órgãos e pode ser necessário tratamento médico com urgência.

- Se você tiver febre, garganta inflamada, erupção cutânea, úlcera na boca, glândulas inchadas ou maior fragilidade às infecções (sinais de baixa imunidade, ou seja, falta de células brancas no sangue).
- Se você sentir cansaço, dor de cabeça, respiração curta ao se exercitar, tontura; aparência pálida, infecções freqüentes com febre, resfriado, garganta inflamada ou úlcera na boca; se tiver sangramentos ou lesões mais facilmente do que o normal, e sangramento nasal (falta de todas as células sanguíneas).
- Se surgirem manchas vermelhas na sua pele, principalmente na face, que podem vir acompanhadas de fadiga, febre, náusea, perda de apetite (sinais de lúpus eritematoso sistêmico).
- Se sua pele ou olhos ficarem amarelados (sinais de hepatite).
- Se sua urina estiver escurecida (sinais de porfiria ou hepatite).
- Se tiver diminuição grave da freqüência de urina causada por distúrbio no rim, ou sangue na urina.
- Se você sentir dor grave no abdômen superior, náusea, perda de apetite (sinais de pancreatite).
- Se você tiver erupção cutânea, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, acompanhada de febre, resfriado, dor de cabeça, tosse, dor no corpo (sinais de reações sérias da pele).
- Se você tiver inchaços na face, olhos ou língua, dificuldade de engolir ou respirar, urticárias e coceiras generalizadas, erupção cutânea, febre, cólicas abdominais, desconforto ou aperto no peito, dificuldade de respirar, inconsciência (sinais de angioedema e reações alérgicas graves).
- Se você tiver letargia, confusão, contração muscular ou agravamento das convulsões (sintomas que podem estar ligados a baixos níveis de sódio no sangue).

- Se você tiver febre, náusea, vômito, dor de cabeça, torcicolo no pescoço e extrema sensibilidade à luz (sinais de meningite).
- Se você tiver rigidez muscular, febre alta, consciência alterada, pressão sanguínea alta, salivação excessiva (sinais de síndrome neuroléptica maligna).
- Se você tiver batimentos cardíacos irregulares, dor no peito.
- Se você estiver inconsciente ou desmaiar.

Outras reações adversas

Se algum dos seguintes efeitos adversos ocorrer, procure o seu médico o mais rápido possível, pois você pode precisar de assistência médica.

Mais comuns: perda da coordenação motora, reações alérgicas da pele.

Menos comuns: inchaço no tornozelo, nos pés ou na perna (edema), mudanças de comportamento, confusão, fraqueza, aumento da frequência de convulsões (ataques epiléticos), visão borrada, visão dupla, coceira nos olhos com vermelhidão e inchaço (conjuntivite), sensação de pressão/dor nos olhos (sinais de aumento da pressão nos olhos), tremor, movimentos corporais incontroláveis, espasmos musculares, movimentos incontrolados dos olhos.

Raros: coceira, glândulas inchadas, agitação e hostilidade (especialmente idosos), desmaio, dificuldade em falar ou fala desarticulada, depressão com cansaço, nervosismo ou outras alterações de humor ou mentais, alucinações, zumbidos ou outros sons inexplicáveis nos ouvidos, audição diminuída, respiração com dificuldade, dor no peito, batimentos cardíacos acelerados ou anormalmente mais lentos, dormência, formigamento nas mãos ou nos pés, aumento da frequência de urina, redução repentina na quantidade da urina, alterações no paladar, secreção anormal de leite das mamas, aumento do peito em homens, inchaço ou vermelhidão das veias que ficam extremamente sensíveis quando tocadas (tromboflebite), aumento da sensibilidade da pele à luz, amolecimento ou diminuição ou enfraquecimento dos ossos levando a um maior risco de lesão no osso (falta de vitamina D, osteoporose).

Geralmente, as seguintes reações adversas não precisam de atendimento médico. No entanto, se elas persistirem por mais de alguns dias ou causarem muito incômodo, procure o seu médico.

Mais comuns: vômito, náusea, tontura, sonolência, instabilidade, ganho de peso.

Menos comuns: dor de cabeça, boca seca.

Raros: constipação, diarreia, dor abdominal, dor nas juntas ou músculos, aumento do suor, perda do apetite, perda de cabelo, pêlos excessivos no corpo e na face, distúrbios sexuais, infertilidade masculina, língua inflamada e muito vermelha, feridas na boca, alterações na pigmentação da pele, acne.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Se você notar alguma outra reação adversa não descrita nesta bula, informe ao seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Você deve imediatamente procurar um pronto-socorro, para que as providências emergenciais sejam tomadas.

Se você sentir dificuldade em respirar, batimentos cardíacos acelerados e irregulares, perda da consciência, desmaio, tremedeira, mal-estar e/ou náusea, a dose pode estar muito alta. Pare de tomar o medicamento e informe o seu médico imediatamente.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve considerar as seguintes orientações para guardar TEGRETOL:

Os comprimidos convencionais devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidos da umidade.

Os comprimidos divisíveis de liberação controlada devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

A suspensão oral deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegida da luz.

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: antiepilético, neurotrópico e agente psicotrópico. Derivado dibenzazepínico.

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

O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de TEGRETOL, 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 antiepiléticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderiam ser responsáveis pelas propriedades antimaníacas da carbamazepina.

Farmacocinética

▪ Absorção

A carbamazepina administrada 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. Com a suspensão oral, as concentrações médias dos picos plasmáticos são alcançadas em 2 horas. 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 comprimidos, o pico médio de concentração do fármaco inalterado no plasma é de aproximadamente 4,5 mcg/mL.

Ao se administrar os comprimidos de TEGRETOL CR DIVITABS, unitária e repetidamente, estes apresentam picos de concentração da substância ativa 25% mais baixo no plasma do que os comprimidos convencionais, sendo que estes picos são atingidos em 24 horas. Os comprimidos CR DIVITABS promovem redução do índice de flutuação estatisticamente significativa, mas não uma redução significativa na C_{min} no *steady-state* (estado de equilíbrio). A flutuação das concentrações plasmáticas com um regime posológico de duas administrações diárias é baixa. A biodisponibilidade para os comprimidos CR DIVITABS é cerca de 15% mais baixa do que a de outras formas farmacêuticas orais.

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.

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina, consideradas como intervalo terapêutico, variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Para a maioria dos pacientes, relatou-se um intervalo entre 4 e 12 µg/mL correspondente a 17 a 50 µmol/L. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido (metabólito farmacologicamente ativo), foram cerca de 30% dos níveis de carbamazepina.

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

▪ **Distribuição**

Assumindo a absorção completa de carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia entre 0,8 e 1,9 L/kg.

A carbamazepina atravessa a barreira placentária.

A carbamazepina está ligada às proteínas séricas em 70 a 80%. A concentração de substância inalterada no líquido cerebrospinal e na saliva, reflete a parte da ligação não-protéica no plasma (20-30%). As concentrações encontradas no leite materno, foram equivalentes a 25 a 60% dos níveis plasmáticos correspondentes.

▪ **Biotransformação**

A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glicuronido como os principais metabólitos. O citocromo P4503A4 foi identificado como a principal isoforma responsável pela formação de carbamazepina-10,11-epóxido a partir da carbamazepina. O epóxido hidroxilase microsomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan é um metabólito secundário relacionado a esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparece na urina como produto final da via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monoidroxilados, bem como ao N-glicuronido da carbamazepina produzido pelo UGT2B7.

▪ **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 monooxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.

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

Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% é excretada na urina e 28%, nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose é recuperada como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo.

▪ **Características individuais**

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

Idosos: Não há indicação de alteração da farmacocinética da carbamazepina em pacientes idosos, quando comparados com adultos jovens.

Pacientes com disfunção hepática ou renal: Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com distúrbio de função 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 destes achados relativos ao uso de carbamazepina em humanos é desconhecido até o presente. Os resultados dos estudos de mutagenicidade em bactérias e mamíferos foram negativos.

Resultados de Eficácia

Em estudos clínicos de TEGRETOL administrado como monoterapia em pacientes com epilepsia – em particular, crianças e adolescentes - tem sido relatada a ação psicotrópica, incluindo um efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade e depressão, tão bem quanto uma diminuição na irritabilidade e agressividade. Quanto à performance psicomotora e cognitiva, efeitos negativos ou equivocados foram relatados em alguns estudos, dependendo também da dose administrada. Em outros estudos, foram observados efeitos benéficos sobre a atenção, performance cognitiva / memória.

Como agente neurotrópico, TEGRETOL é clinicamente eficaz nas crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática e neuralgia trigeminal secundária; adicionalmente, é utilizado no alívio de dor neurogênica em condições variadas, incluindo tabes dorsal, parestesia pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Na síndrome de abstinência alcoólica, aumenta o limiar de convulsão e melhora os sintomas de abstinência (por ex., hiperexcitabilidade, tremor, andar prejudicado). Na diabetes insípida central, TEGRETOL reduz o volume urinário e alivia os sintomas da sede.

Como agente psicotrópico, comprovou eficácia clínica em distúrbios afetivos, ou seja, no tratamento da mania aguda tão bem quanto no tratamento de manutenção do distúrbio afetivo bipolar (maníaco-depressivo), tanto administrado em monoterapia quanto em combinação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio, em distúrbio esquizo-afetivo excitado e mania excitada em combinação com outros neurolépticos e em episódios cíclicos rápidos.

INDICAÇÕES

- Epilepsia
 - Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.
 - Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.

TEGRETOL é adequado para monoterapia e terapia combinada.

TEGRETOL geralmente não é eficaz em crises de ausência e em crises mioclônicas (veja "Advertências").

- Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.
- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neuropatia diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à carbamazepina ou a fármacos estruturalmente relacionados (por ex. antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação.
- Pacientes com bloqueio átrio-ventricular.
- Pacientes com histórico de depressão da medula óssea.
- Pacientes com histórico de porfrias hepáticas (por ex. porfria intermitente aguda, porfria variegada, porfria cutânea tardia).
- O uso de TEGRETOL não é recomendado em associação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (veja "Interações medicamentosas").

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos e suspensão oral (deve ser agitada antes do uso) pode ser tomada durante, após ou entre as refeições. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido.

Os comprimidos de TEGRETOL CR DIVITABS (comprimidos inteiros ou, se assim prescrito, meio comprimido) devem ser engolidos sem mastigar com um pouco de líquido. A suspensão oral (uma medida = 5 mL = 100 mg; meia medida = 2,5 mL = 50 mg) é, particularmente, adequada

aos pacientes com dificuldade na deglutição de comprimidos ou que necessitam de ajustes cuidadosos de dose.

É importante tomar o medicamento regularmente. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-la logo que possível e então, voltar ao esquema habitual. Se já for hora de tomar a próxima dose, deve tomá-la normalmente sem dobrar o número de comprimidos ou medidas de suspensão.

A retirada do produto deve ser gradual e de acordo com a orientação médica.

Depois de aberto, manter o medicamento fechado e em lugar seguro.

POSOLOGIA

Como resultado da liberação lenta e controlada de substância ativa dos comprimidos de TEGRETOL CR DIVITABS, estes são destinados à prescrição na posologia de 2 vezes ao dia.

Uma vez que determinadas doses de TEGRETOL suspensão oral produzirão níveis de pico mais elevados que a mesma dose em comprimidos, é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas e aumentá-las lentamente para evitar reações adversas.

Para os pacientes que estejam passando de TEGRETOL comprimidos para suspensão oral: deve-se administrar a mesma quantidade em mg/dia, em doses menores e mais frequentes (por ex., suspensão oral, 3 vezes ao dia, ao invés de comprimidos, 2 vezes ao dia).

Em pacientes que estejam passando de TEGRETOL comprimidos convencionais para comprimidos divisíveis de liberação controlada (TEGRETOL CR DIVITABS): a experiência clínica mostra que, em alguns casos, a posologia na forma de comprimidos CR DIVITABS pode necessitar de um aumento.

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

▪ **Epilepsia**

Quando possível, TEGRETOL deve ser prescrito em monoterapia.

O tratamento deve ser iniciado com uma posologia diária baixa, e aumentada gradualmente até que se obtenha um efeito ótimo.

A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima (veja "Advertências").

Quando TEGRETOL for adicionado a terapias antiepilépticas já existentes, a adição deve ser gradual, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta a posologia do(s) outro(s) antiepiléptico(s) (veja "Interações medicamentosas").

Adultos

Inicialmente, 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia; a dose deve ser gradualmente aumentada até (geralmente até 400 mg, 2 a 3 vezes ao dia) que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pacientes, a dose de 1.600 ou mesmo 2.000 mg/dia pode ser apropriada.

Crianças

Para crianças 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 idade | 100 a 200 mg por dia (= 1-2 medidas de suspensão oral) |
| - 1 a 5 anos de idade | 200 a 400 mg por dia (= 2 x 1-2 medidas de suspensão oral) |
| - 6 a 10 anos de idade | 400 a 600 mg por dia (= 2-3 x 2 medidas de suspensão oral) |
| - 11 a 15 anos de idade | 600 a 1.000 mg por dia (= 3-3½ x 2-3 medidas de suspensão oral) |

▪ **Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares**

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

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

▪ **Síndrome de abstinência alcoólica**

A dosagem média é de 200 mg, 3 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, TEGRETOL deve ser administrado em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex., clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, TEGRETOL pode ser continuado em monoterapia.

▪ **Neuralgia do trigêmeo**

A posologia inicial de 200 a 400 mg/dia, deve ser elevada lentamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). A dosagem deve, então, ser reduzida gradualmente para o menor nível de manutenção possível. Em pacientes idosos, é recomendada a dose inicial de 100 mg, 2 vezes ao dia.

▪ **Neuropatia diabética dolorosa**

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

▪ **Diabetes insípida central**

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

ADVERTÊNCIAS

TEGRETOL deverá ser administrado somente sob supervisão médica. TEGRETOL deve ser prescrito somente após avaliação criteriosa do risco-benefício e sob monitorização rigorosa dos pacientes com histórico de distúrbio cardíaco, hepático ou renal, reações adversas hematológicas a outros fármacos ou períodos interrompidos de terapia com TEGRETOL.

Efeitos hematológicos

Agranulocitose e anemia aplástica foram associadas ao uso de TEGRETOL. Entretanto, em função da incidência muito baixa destas doenças, estimativas de risco significativas para TEGRETOL são difíceis de se obter. O risco total em populações não tratadas em geral foi estimado em 4,7 pessoas por milhão por ano para agranulocitose e 2,0 pessoas por milhão por ano para anemia aplástica.

A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre, de ocasional a frequentemente em associação com o uso de TEGRETOL. Contudo, na maioria dos casos estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou agranulocitose. Todavia, periodicamente, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo plaquetas e possivelmente reticulócitos e também ferro sérico.

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

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

Efeitos dermatológicos graves

Foram reportadas reações dermatológicas graves muito raramente com TEGRETOL, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET: também conhecido como síndrome de *Lyell*) e síndrome de

Stevens-Johnson (SSJ). Pacientes com reações dermatológicas graves podem precisar de hospitalização, uma vez que estas condições podem ameaçar a vida e serem fatais. A maioria dos casos de SSJ/NET aparece nos primeiros meses de tratamento com TEGRETOL. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações graves cutâneas (por ex., SSJ, síndrome de Lyell/NET), TEGRETOL deverá ser retirado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Estudos retrospectivos em pacientes descendentes de chineses Han encontraram uma forte correlação entre reações dermatológicas SSJ/NET associadas com carbamazepina e a presença nestes pacientes do Antígeno Leucocitário Humano alelo (HLA)-B*1502. As maiores taxas de relatos de SSJ (raros mais que muito raros) foram observadas em alguns países da Ásia (por ex. Taiwan, Malásia, e Filipinas) nos quais existe uma alta prevalência do alelo HLA-B*1502 na população. A prevalência de portadores desse alelo na população asiática é maior que 15% na Filipinas, Tailândia, Hong Kong e Malásia, aproximadamente 10% em Taiwan, aproximadamente 4% no norte da China, aproximadamente 2 a 4% no sul da Ásia incluindo indianos e menos que 1% no Japão e Coreia. Em amostras de caucasianos, africanos, pessoas indígenas das Américas e população hispânica, a prevalência do alelo HLA-B*1502 é insignificante.

Teste para a presença do alelo HLA-B*1502 deve ser considerado em pacientes descendentes geneticamente das populações de risco, antes de iniciar o tratamento com TEGRETOL (veja "Informação ao Profissional de Saúde"). O uso de TEGRETOL deve ser evitado em pacientes testados que forem positivos para HLA-B*1502 a menos que os benefícios sobreponham claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da SSJ/NET em pacientes chineses tomando outros medicamentos anti-epiléticos associados com SSJ/NET. Portanto, considerações devem ser feitas para evitar o uso de outros medicamentos associados com SSJ/NET em pacientes HLA-B*1502 positivo, quando terapias alternativas são no entanto igualmente aceitáveis. A triagem não é geralmente recomendada em pacientes provenientes de populações nas quais a prevalência de HLA-B*1502 é baixa e para nenhum usuário atual de TEGRETOL, pois o risco de SSJ/NET é confinado principalmente aos primeiros poucos meses de terapia, indiferente do *status* de HLA-B*1502.

Os resultados da triagem genético nunca deve substituir a vigilância clínica apropriada e monitoramento do paciente. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com TEGRETOL não desenvolverão SSJ/NET e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem ainda desenvolver SSJ/NET. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de, e morbidade a partir de, SSJ/NET, como por exemplo a dose dos medicamentos anti-epiléticos, aderência, medicação concomitante, co-morbidades e o nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

Outras reações dermatológicas

Reações leves de pele, por ex. exantema maculopapular ou macular isolado, pode também ocorrer e são na maioria das vezes transitórias e não perigosas. Elas geralmente desaparecem dentro de poucos dias ou semanas, durante o tratamento contínuo ou após uma diminuição da dose. Entretanto, uma vez que pode ser difícil diferenciar os sinais iniciais de uma reação dermatológica mais grave de uma reação alérgica leve transitória, o paciente deve ser mantido sob cuidadosa supervisão, considerando a retirada imediata do medicamento devido à piora da reação com a continuidade do uso.

O alelo HLA-B*1502 não foi considerado para prever o risco de reações adversas cutâneas menos graves com carbamazepina, como por exemplo síndrome de hipersensibilidade ao anticonvulsivante ou rash não-grave (erupção maculopapular).

Hipersensibilidade

TEGRETOL pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, as quais podem afetar a pele, fígado, órgãos hematopoiéticos e sistema linfático ou outros órgãos, individualmente ou juntos, dentro do contexto da reação sistêmica (veja "Reações adversas").

Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que aproximadamente 25 a 30% destes pacientes podem sofrer reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina (Trileptal®).

Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada entre a carbamazepina e a fenitoína.

Geralmente, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, TEGRETOL deve ser descontinuado imediatamente.

Crises convulsivas

TEGRETOL deve ser utilizado com cautela em pacientes com crises mistas que incluam crises de ausência típica ou atípica. Em todas essas condições, TEGRETOL pode exacerbar as crises. Nestes casos, TEGRETOL deve ser descontinuado.

Função hepática

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

Função renal

Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal e determinação de valores de BUN (nitrogênio uréico sanguíneo).

Efeitos anticolinérgicos

TEGRETOL demonstrou leve atividade anticolinérgica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intra-ocular devem ser rigorosamente observados durante a terapia (veja "Reações adversas").

Efeitos psiquiátricos

Deve-se considerar a possibilidade de ativação de uma psicose latente. Em pacientes idosos, deve-se considerar a possibilidade do aparecimento de confusão e agitação.

Efeitos endocrinológicos

Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usavam TEGRETOL concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos anticoncepcionais pode ser adversamente afetada por TEGRETOL, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com TEGRETOL. Devida à indução enzimática, TEGRETOL pode causar falha do efeito terapêutico de medicamentos contendo estrógeno e/ou progesterona (por ex. falha de contracepção).

Monitoramento de níveis plasmáticos

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 situações: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente, durante a gravidez, no tratamento de crianças ou adolescentes; na suspeita de distúrbio de absorção; na suspeita de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (veja "Interações medicamentosas").

Redução da dose ou retirada

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

Outros

TEGRETOL suspensão oral contém para-hidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas). Também contém sorbitol e, portanto, não deve ser administrado a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose.

Gravidez e lactação

Em animais (camundongos, ratos e coelhos), a administração oral de carbamazepina durante a organogênese, levou a um aumento da mortalidade do embrião em doses diárias que causaram toxicidade na mãe (acima de 200 mg/kg de peso corporal por dia, isto é, 10 a 20 vezes a posologia humana usual). Em ratos, também houve evidência de abortamento na dose diária de 300 mg/kg de peso corporal. Fetos de ratos próximos ao momento de nascer, mostraram retardamento no crescimento, novamente em doses tóxicas para a mãe. Não houve evidência de potencial teratogênico nas três espécies de animais testados, mas em um estudo que utilizou camundongos, a carbamazepina (40 a 240 mg/kg de peso corporal por dia, via oral) causou anomalias (principalmente, a dilatação dos ventrículos cerebrais) em 4,7% dos fetos expostos, quando comparados com 1,3% do grupo-controle.

É sabido 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 antiepiléticos, aumentar este risco, embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia. Entretanto, relatos de distúrbios do desenvolvimento e malformações, inclusive espinha bífida e também outras anomalias congênitas, por ex. anomalias craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospádia e anomalias envolvendo vários sistemas do organismo, têm sido associados ao uso de TEGRETOL.

Levando estes dados em consideração:

- Mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial.
- Se durante o tratamento com TEGRETOL, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com TEGRETOL aparecer durante a gravidez, o benefício potencial do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.
- Em mulheres em idade fértil, TEGRETOL deve, sempre que possível, ser prescrito em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiepiléticos 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.
- Pacientes devem ser informadas quanto à possibilidade de maior risco de malformações e portanto, a necessidade de acompanhamento pré-natal na gravidez.
- Durante a gravidez, o tratamento antiepilético efetivo não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e o feto.
- TEGRETOL enquadra-se na categoria D de risco na gravidez (BPI - FDA).

Monitoramento e prevenção: A deficiência de ácido fólico geralmente ocorre durante a gravidez. Os fármacos antiepiléticos 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.

No recém-nascido: Para prevenir distúrbios hemorrágicos no feto, também se recomenda a administração de vitamina K1 à mãe durante as últimas semanas de gravidez, assim como ao recém-nascido.

Existem poucos casos relatados de crises convulsivas em recém-nascidos e/ou depressão respiratória associadas ao TEGRETOL administrado em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desnutrição, associados ao uso de TEGRETOL pela mãe. Estas reações podem representar a síndrome de abstinência do recém-nascido.

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 TEGRETOL podem amamentar,

mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex., sonolência excessiva e reação alérgica cutânea).

Fertilidade: há relatos muito raros de danos de fertilidade no homem e/ou espermatogênese anormal.

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 TEGRETOL, especialmente no início do tratamento ou quando em ajuste de dose. Portanto, os pacientes devem ser alertados sobre os cuidados ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O citocromo P4503A4 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora de formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A co-administração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A co-administração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo de TEGRETOL, causando diminuição no nível sérico de carbamazepina e do efeito terapêutico. Da mesma forma, a descontinuação do indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabolismo de carbamazepina, levando a um aumento do nível plasmático deste fármaco.

A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos de fase I e II do fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de co-medicações, principalmente, as metabolizadas pela CYP3A4 através da indução dos seus metabolismos.

O epóxido hidroxilase microsomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. A co-administração do inibidor do epóxido hidroxilase microsomal humano pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina-10,11-epóxido.

Agentes que podem aumentar o nível plasmático de carbamazepina

Uma vez que o aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina pode resultar em reações adversas (por ex. tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a posologia de TEGRETOL deve ser ajustada adequadamente e/ou os níveis plasmáticos monitorizados, quando for administrado concomitantemente com as substâncias descritas a seguir.

Fármacos analgésicos e anti-inflamatórios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol.

Antibióticos: antibióticos macrolídeos (por ex.: eritromicina, troleandromicina, josamicina e claritromicina).

Antidepressivos: possivelmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxazina.

Antiepiléticos: estiripentol, vigabatrina.

Antifúngicos: azóis (por ex. itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol).

Anti-histamínicos: loratadina, terfenadina.

Antipsicóticos: olanzapina.

Antituberculosos: isoniazida.

Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex. ritonavir).

Inibidores anidrase carbônicos: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamil.

Fármacos gastrintestinais: possivelmente cimetidina, omeprazol.

Relaxantes musculares: oxibutinina, dantroleno.

Inibidores agregação plaquetária: ticlopidina.

Outras interações: suco de toranja (*grapefruit*), nicotinamida (em adultos, somente em dose elevada).

Agentes que podem aumentar o nível plasmático do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido

Uma vez que o aumento do nível plasmático de carbamazepina-10,11-epóxido pode resultar em reações adversas (por exemplo: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a dose de TEGRETOL deve ser ajustada de acordo e/ou nível plasmático monitorado quando usado concomitantemente com as substâncias descritas abaixo:

loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valpróico, valnoctamida e valpromida.

Agentes que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina

A dose de TEGRETOL pode precisar de ajuste, quando houver administração concomitante com as seguintes substâncias.

Antiepiléticos: felbamato, metossuximida, oxcarbazepina, fenobarbitona, fensuximida, fenitoína e fosfenitoína, primidona e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam.

Antineoplásicos: cisplatina ou doxorrubicina.

Antituberculosos: rifampicina.

Fármacos broncodilatadores ou anti-asmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Outras interações: preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito de TEGRETOL 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 ajustes, conforme a exigência clínica.

Agentes analgésicos e anti-inflamatórios: metadona, paracetamol, fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orais (por ex. varfarina, femprocumona, dicumarol e acenocumarol).

Antidepressivos: bupropiona, citalopram, nefazodona, trazodona, antidepressivos tricíclicos (por ex.: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).

O uso de TEGRETOL não é recomendado em combinação com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Antes da administração de TEGRETOL, os IMAOs devem ser descontinuados por no mínimo 2 semanas ou, se a condição clínica o permitir, por um período maior (veja "Contra-indicações").

Antiepiléticos: clobazam, clonazepam, etossuximida, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valpróico, zonisamida. Há relatos de aumento e diminuição dos níveis plasmáticos da fenitoína causados pela carbamazepina, e há raros relatos também de aumento dos níveis plasmáticos da mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol.

Anti-helmínticos: praziquantel.

Antineoplásicos: imatinibe.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol e bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.

Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex. indinavir, ritonavir, saquinavir).

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

Fármacos broncodilatadores e anti-asmáticos: teofilina.

Anticoncepcionais: hormônios contraceptivos (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados).

Fármacos cardiovasculares: bloqueadores dos canais de cálcio (grupo diidropiridina), por ex. felodipina, digoxina.

Corticosteróides: corticosteróides (por ex. prednisolona, dexametasona).

Imunossupressores: ciclosporina, everolimo.

Agentes tireóides: levotiroxina.

Outras interações: medicamentos contendo estrógenos e/ou progesteronas.

Combinações que requerem consideração específica:

Foi reportado que o uso concomitante de carbamazepina e levetiracetam aumenta a toxicidade induzida por carbamazepina.

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

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

A administração concomitante de TEGRETOL 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). A sua posologia pode necessitar de aumento e os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para recuperação do bloqueio neuromuscular mais rápida do que o esperado.

A carbamazepina, assim como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool. Portanto, é aconselhável que o paciente abstenha-se de álcool.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Particularmente no início do tratamento com TEGRETOL, ou se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito freqüentemente ou freqüentemente, como por exemplo reações adversas no SNC (vertigem, cefaléia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia); distúrbios gastrintestinais (náusea e vômito), e 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 superdose relativa ou de flutuação significativa dos níveis plasmáticos. Em tais casos, é aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos.

As reações adversas (Quadro 1) são classificadas conforme as seguintes freqüências estimadas: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Quadro 1

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Muito comum: leucopenia.

Comum: trombocitopenia, eosinofilia.

Rara: leucocitose, linfadenopatia, deficiência de ácido fólico.

Muito rara: agranulocitose, anemia aplástica, pancitopenia, aplasia de eritrócito pura, anemia, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, porfiria variegada, porfiria cutânea tardia, reticulose e possivelmente anemia hemolítica.

Distúrbios do sistema imunológico

Rara: distúrbio de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com

Muito rara:	febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia e teste da função hepática anormal, ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex. pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon).
Distúrbios endócrinos	
Comum:	edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do sangue causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (ADH), conduzindo em casos raros, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaléia, confusão e distúrbios neurológicos.
Muito rara:	aumento de prolactina no sangue, com ou sem manifestações clínicas, como galactorréia, ginecomastia e testes de função tireoideana anormais, ou seja, L-tiroxina diminuída (tiroxina livre, tiroxina, tri-iodotironina) e hormônio estimulante da tireóide no sangue aumentado, geralmente sem manifestações clínicas, distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição plasmática de cálcio e 25-hidroxi-colecalciferol no sangue), levando a osteomalacia/osteoporose, aumento dos níveis de colesterol, incluindo colesterol HDL e triglicérides.
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	alucinações (visuais ou auditivas), depressão, anorexia, inquietação, agressão, agitação e estado de confusão.
Muito rara:	ativação de psicose.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	vertigem, ataxia, sonolência, fadiga.
Comum:	cefaléia, diplopia e distúrbios de acomodação visual (por ex., visão borrada).
Incomum:	movimentos involuntários anormais (por ex., tremor, asterixis, distonia, tiques) e nistagmo.
Rara:	discinesia orofacial, distúrbios de movimento dos olhos, distúrbios da fala (por ex., disartria ou pronúncia desarticulada da fala), coreoatetose, neuropatia periférica, paresia.
Muito rara:	distúrbio do paladar, síndrome neuroléptica maligna.
Distúrbios visuais	
Muito rara:	opacidade lenticular, conjuntivite, pressão intraocular aumentada.
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito rara:	distúrbios auditivos, por ex.: zumbido, hiperacusia, hipoacusia e mudança na percepção do espaço.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	distúrbios de condução cardíaca, hipertensão ou hipotensão.
Muito rara:	bradicardia, arritmia, bloqueio átrio-ventricular com síncope, colapso circulatório, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana, tromboflebite, tromboembolismo (por ex. embolismo pulmonar).
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Muito rara:	hipersensibilidade pulmonar caracterizada, por ex.: por febre, dispnéia, pneumonite ou pneumonia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	náusea, vômito.

Comum:	boca seca.
Incomum:	diarréia, constipação.
Rara:	dor abdominal.
Muito rara:	glossite, estomatite, pancreatite.
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum:	gama-GT elevada (causada por indução da enzima hepática), geralmente não relevante clinicamente.
Comum:	fosfatase alcalina no sangue aumentada.
Incomum:	transaminases aumentadas.
Rara:	hepatite colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista, icterícia.
Muito rara:	hepatite granulomatosa, insuficiência hepática.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum:	dermatite alérgica, urticária que em alguns casos pode ser grave.
Incomum:	dermatite esfoliativa e eritroderma.
Rara:	lupus eritematoso sistêmico, prurido.
Muito rara:	síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> *, necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilidade, eritema multiforme e nodoso, alterações na pigmentação da pele, púrpura, acne, hiperidrose, perda de cabelo, hirsutismo.
Distúrbios músculo-esqueléticos, tecidos conectivos e ósseos	
Rara:	fraqueza muscular.
Muito rara:	artralgia, dor muscular, espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara:	nefrite intersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematúria, oligúria e uréia sanguínea aumentada/azotemia elevada), frequência urinária alterada, retenção urinária.
Distúrbios reprodutivos	
Muito rara:	distúrbio/impotência sexual, espermatogênese anormal (com contagem diminuída do espermatozoide e/ou motilidade).
Investigações	
Muito rara:	hipogamaglobulinemia

* Em alguns países asiáticos também reportadas como raras. Veja "Advertências".

INFORMAÇÃO AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 precisar ser realizado, o método de genotipagem HLA-B*1502 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-B*1502 forem detectados e negativo se nenhum alelo HLA-B*1502 for detectado.

SUPERDOSE

▪ Sinais e sintomas

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

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

Sistema respiratório: depressão respiratória, edema pulmonar.

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

Sistema gastrointestinal: vômito, esvaziamento gástrico retardado, motilidade intestinal reduzida.

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

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

▪ **Tratamento**

Não há antídoto específico.

O tratamento deve ser feito considerando-se inicialmente a condição clínica do paciente: internação. Medida do nível plasmático para confirmação da intoxicação por carbamazepina e determinação do grau da superdose.

Esvaziamento gástrico, 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

Hipotensão: administrar dopamina ou dobutamina i.v.

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

Convulsões: administrar um benzodiazepínico (por ex., diazepam) ou outro antiepilético, como por exemplo fenobarbital (cuidadosamente, em virtude de depressão respiratória), ou paraldeído.

Hiponatremia (intoxicação hídrica): restrição de líquido e infusão i.v. de NaCl 0,9% lenta e cuidadosamente. Estas medidas são úteis na prevenção de lesão cerebral.

É recomendada hemoperfusão com carvão. Diurese forçada, hemodiálise e diálise peritoneal são consideradas ineficazes.

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

ARMAZENAGEM

Os comprimidos convencionais devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidos da umidade.

Os comprimidos divisíveis de liberação controlada devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

A suspensão oral deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegida da luz.

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Reg.MS -1.0068.0085

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A.

Av Ibirama, 518 - Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP

CNPJ 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



BPL 14.12.07

2007-PSB/GLC-0109-s