Uni-Carbamaz®

carbamazepina

Comprimido

União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimido 200 mg: embalagem contendo 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:
carbamazepina.....200 mg
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
• Epilepsia
- Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda de consciência) com ou sem generalização secundária.
- Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.
• UNI-CARBAMAZ é adequado para monoterapia e terapia combinada.
• UNI-CARBAMAZ geralmente não é eficaz em crises de ausência e em crises mioclônicas (ver item "5. Advertências e precauções").
• 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos clínicos da carbamazepina 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, a carbamazepina 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). No diabetes insípido central, a carbamazepina 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.

Referências bibliográficas

1. Kruse R. Stellenwert des Carbamazepins in der antiepileptischen Langzeit-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:156-69. [24]
2. G 32 883 – Reproduction Study, Rat, Segment II. Ciba--Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 19 Apr 74. [27] (dados em arquivo)
3. Blank R. Carbamazepin und seine psychischen Wirkungen bei Kindern und Jugendlichen. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:218-24. [52]
4. Blankenhorn V, Bülau P, Krämer G, Kreiten K, Stefan H. Tegretal 400 retard versus Tegretal 200 in der Behandlung schwerverlaufender partieller Epilepsien. Eine Einjahresstudie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:254-8. [63]
5. Cano JP, Bun H, Iliadis A, Dravet C, Roger J, Gastaut H. Influence of antiepileptic drugs on plasma levels of clobazam and des methylclobazam: application of research on relations between doses, plasma levels and clinical efficacy. In: Hindmarch I, Stonier PD, editors. Clobazam. Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series No. 43. London: Academic Press 1981:169-74. [97]
6. Macphee GJA, McPhail EM, Butler E, Brodie MJ. Controlled evaluation of a supplementary dose of carbamazepine on psychomotor function in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1986;31:195-9. [166]
7. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1989:533-7. [172]
8. Evans RW, Gualtieri TC. Carbamazepine: A neuropsychological and psychiatric profile. Clin.Neuropharmacol. 1985;8:221-41. [177]
9. Yoshimura K, Kurashige T. A case of protein-losing gastroenteropathy probably induced by carbamazepine. Proc. 5th meeting Shoni Shinkei Gakkai Kenkyukai 23.07.94. Brain and Development 1995;27(1):60-62. [223]
10. Trimble MR. Carbamazepine and mood: Evidence from patients with seizure disorders. J Clin Psychiatry 1988;49 Suppl 4:7-11. [78]
11. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlinson L, Elwes RDC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. Epilepsia 1986;27:128-34. [168]
12. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. Neurology 1977;27:1023-8. [169]
13. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. Psychotropic effects in patients with epilepsy. In: Levy RH, Dreifuss, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 541-4. [176]
14. Sillanpää M. Das klinische Profil von Carbamazepin Nutzen, Risiken und Optimierung der Therapie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:92-106. [47b]
15. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Procaccianti G, Baruzzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults. Influence of age and pheno-barbitone co-medication. Clin Pharmacokinet 1985;10:524-31. [18]
16. Trimble MR, Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. Epilepsia 1988;29 Suppl 3:15-9. [74]
17. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Walson P. Carbamazepine plasma concentration. Relationship to cognitive impairment. Arch Neurol 1987;44:863-7. [170]
18. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. Epilepsy Res 1990;7:219-25. [197]
19. Aman MG, Werry JS, Paxton JW, Turbott SH, Stewart AW. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type, and time of medication. Epilepsia 1990;31:51-60. [198]
20. Thompsom PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. Epilepsia 1982;23:531-44. [53]
21. Seetharam MN, Pellock JM. Risk-benefit assessment of carbamazepine in children. Drug Safety 1991;6:148-58. [199]
22. Browne TR. Epilepsy in adolescents and adults. In: Rakel RE, editor. Conn's current therapy. Philadelphia: Saunders, 1989:781-2,786-7,821-2. [22]
23. Krämer G. Carbamazepin-induzierte Veränderungen von Laborparametern und ihre klinische Relevanz. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:107-29. [23]
24. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. Arch Gen Psychiatry 1984;41:165-170. [210]
25. Rose FC, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:123-143. [209]
26. Levy RH, Lane EA, Guyot M, Brachet-Liermain A, Cenraud B, Loiseau P. Analysis of parent drug-metabolite relationship in the presence of an inducer. Application to the carbamazepine-clobazam interaction in normal man. Drug Metab Disposition 1983;11:286-92. [98]
27. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double--blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. Am J Psychiatry 1989;146:617-21. [150]
28. AMA Drug Evaluations. Antiepileptic drugs. Chicago: American Medical Association, 1986:169-95. [48]
29. Hey O, Krämer G, Stoll KD. Carbamazepin bei Diabetes insipidus. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:202-9. [155]
30. Schmidt St, Greil W. Carbamazepin in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Uebersicht zum gegenwärtigen Stand der Forschung. Nervenarzt 1987;58:719-36. [50]
31. Gonçalves N. Carbamazepin bei affektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung manischer Syndrome. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:95-9. [59]
32. Stoll KD, Haas S. Der antimanische Effekt des Carbamazepins: Evaluation unter Bezug auf methodische Aspekte. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:86-94. [60]
33. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium, a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. J Clin Psychiatry 1986;47:490-4. [61]
34. Ballenger JG. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. J Clin Psychiatry 1988;9:21-4. [64]
35. Post RM, Kramlinger KG, Uhde WT. Carbamazepine--Lithium combination: clinical efficacy and side effects. Int Drug Ther News Lett 1987;22:5-8. [82]
36. Dose M, Bremer DE, Raptis C, Weber M, Emrich HM. Akut antimanische Wirkung von Carbamazepin-Suspension. In: Müller-Oerlinghausen Bhaas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Gorg Thieme Verlag, 1989:100-4. [156]
37. Stoll KD, Bisson HE, Fischer E, Gammel G, Goncalves N, Kröber HL *et al*. Carbamazepine versus haloperidol in manic syndromes - First report of a multicentric study in germany. In: Shagass C, *et al*, editors. Biological psychiatry. Amsterdam: Elsevier, 1986:332-4. [157]
38. Okuma T, Yamashita I, Takahashi T, Itoh H, Otsuki S, Wtanabe S, *et al*. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. Acta Psychiatr Scand 1989;80:250-259. [211]
39. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: Efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:87-122. [213]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico, ATC
Classe terapêutica: antiepiléptico, neurotrópico e agente psicotrópico (código ATC: N03 AF01). Derivado dibenzazepínico.

Mecanismo de ação
O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de UNI-CARBAMAZ, só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação.
Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepilépticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsável pelas propriedades antimaníacas da carbamazepina.

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

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.
As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) de carbamazepina são atingidas em cerca de uma a duas semanas, dependendo da autoindução 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 da carbamazepina.
Distribuição
Assumindo a absorção completa da 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 cerebroespinhal e na saliva reflete a parte da ligação não proteica no plasma (20-30%). As concentrações encontradas no leite materno foram equivalentes a 25 a 60% dos níveis plasmáticos correspondentes.
Biotransformação/metabolismo
A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glicuronídeo 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 microssomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-transdiol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. O 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-glicuronídeo 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 autoindução da monoxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.
A meia-vida média 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.

Populações especiais
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 não clínicos
Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico de carbamazepina.

Carcinogenicidade
Em ratos tratados com carbamazepina por 2 anos, observou--se um aumento na incidência de tumores hepatocelulares em fêmeas e tumores benignos testiculares em machos. No entanto, não há nenhuma evidência de que estas observações são de qualquer relevância para o uso terapêutico de carbamazepina em humanos.

Genotoxicidade
A carbamazepina não foi genotóxica em vários estudos padrões de mutagenicidade em bactérias e mamíferos.

Toxicidade reprodutiva
A evidência acumulada de vários estudos em animais em camundongos, ratos e coelhos indicam que a carbamazepina não tem nenhum ou apenas potencial mínimo teratogênico em doses relevantes para o homem. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico da carbamazepina. Em um estudo de reprodução em ratos, a prole em fase de amamentação demonstrou um ganho de peso reduzido com um nível de dosagem materna de 192 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES
• Hipersensibilidade conhecida à carbamazepina ou a fármacos estruturalmente relacionados (por ex.: antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação.
• Pacientes com bloqueio atrioventricular.
• Pacientes com histórico de depressão da medula óssea.
• Pacientes com histórico de porfirias hepáticas (por ex.: porfiria intermitentemente aguda, porfiria variegada, porfiria cutânea tardia).
O uso de UNI-CARBAMAZ é contraindicado em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) (ver item "6. Interações medicamentosas").

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
UNI-CARBAMAZ deverá ser administrado somente sob supervisão médica. UNI-CARBAMAZ 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 UNI-CARBAMAZ.

Efeitos hematológicos
Agranulocitose e anemia aplástica foram associadas ao uso de carbamazepina. Entretanto, em função da incidência muito baixa destas doenças, estimativas de risco significativas para a carbamazepina são difíceis de obter. O risco total em populações não tratadas em geral foi estimado em 4,7 pessoas por milhão por ano para agranulocitose e 2,0 pessoas por milhão por ano para anemia aplástica.
A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre de ocasional a frequente em associação com o uso de carbamazepina. Contudo, na maioria dos casos, estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou agranulocitose. Todavia, 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. UNI-CARBAMAZ 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 carbamazepina, 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 carbamazepina. Estima-se que estas reações ocorram entre 1 a 6 a cada 10.000 novos usuários em países com populações principalmente caucasianas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações graves cutâneas (por ex.: SSJ, síndrome de Lyell/NET), UNI-CARBAMAZ deverá ser retirado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Farmacogenômica
Existem crescentes evidências do papel dos diferentes alelos HLA em pacientes com predisposição a reações adversas imunomediadas.

Associação com HLA-B*1502
Estudos retrospectivos em pacientes chineses han e de origem tailandesa 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. A frequência do alelo HLA--B*1502 varia entre 2-12% em populações chinesas han e é de cerca de 8% em populações tailandesas. As maiores taxas de relatos de SSJ (raros mais que muitos raros) foram observadas em alguns países da Ásia (por ex.: Taiwan, Malásia e Filipinas) nos quais existe uma alta frequência do alelo HLA-B*1502 na população (ou seja, maior que 15% nas Filipinas e algumas populações da Malásia). A frequência dos alelos de até aproximadamente 2% e 6% foi relatada na Coreia e Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B*1502 é insignificante em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, pessoas indígenas das Américas, amostra de população hispânica e em japoneses (<1%).
As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto à frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.
O 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 UNI--CARBAMAZ (ver abaixo "Informação ao profissional de saúde"). O uso de UNI-CARBAMAZ deve ser evitado em pacientes testados que forem positivos para HLA-B*1502, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da SSJ/NET em pacientes chineses tomando outros medicamentos antiepilépticos 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 UNI-CARBAMAZ, pois o risco de SSJ/NET é confinado principalmente aos primeiros poucos meses de terapia, independentemente do *status* de HLA-B*1502.
A identificação das pessoas que carregam o alelo HLA--B*1502, e a exclusão da terapia com carbamazepina nestes indivíduos demonstrou diminuir a incidência de carbamazepina induzida por SSJ/NET.

Associação com HLA-A*3101
O Antígeno Leucocitário Humano (HLA)-A*3101 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas com SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular.
Estudos retrospectivos em japoneses e em populações norte europeias relataram associação entre reações cutâneas graves (SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular) e o uso de carbamazepina e a presença do alelo HLA-A*3101 nestes pacientes.
A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre as populações étnicas e a sua frequência é de aproximadamente 2 a 5% em populações europeias e cerca de 10% da população japonesa. A frequência deste alelo é estimada em menos de 5% na maioria das populações australianas, asiáticas, africanas e da América do Norte com algumas exceções dentro de 5-12%. Prevalência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos da América do Sul (Argentina e Brasil), América do Norte (EUA – Navajo e Sioux; e México – Sonora Seri) e sul da Índia (Tamil Nadu) e entre 10-15% em outras etnias nessas mesmas regiões.
As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos em específica população que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo. Antes de iniciar o tratamento com UNI-CARBAMAZ, testes de presença do alelo HLA-A*3101 devem ser considerados em pacientes com ascendência de populações geneticamente de risco (por ex.: pacientes japoneses e caucasianos, pacientes que pertencem a populações indígenas das Américas, populações Hispânicas, pessoas do sul da Índia e de ascendência árabe). O uso de UNI-CARBAMAZ deve ser evitado em pacientes positivos para o alelo HLA-A*3101, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. Geralmente a triagem não é necessária para os usuários de UNI-CARBAMAZ, já que os riscos de SSJ/NET, AGEP, DRESS e erupção cutânea maculopapular são praticamente restritos aos primeiros meses de terapia, independentemente do *status* de HLA-A*3101.

Limitação dos testes genéticos
Os resultados da triagem genética nunca devem substituir a vigilância clínica apropriada e o monitoramento do paciente. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com carbamazepina não desenvolverão SSJ/NET, e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem ainda desenvolver SSJ/NET. Da mesma forma que muitos pacientes positivos para HLA-A*3101 e tratados com carbamazepina, não desenvolverão SSJ, NET, AGEP, DRESS, ou erupção cutânea maculopapular, e pacientes negativos para HLA-A*3101 de qualquer etnia podem desenvolver estas reações adversas cutâneas graves. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de morbidade para estas reações adversas graves, como por exemplo, a dose dos medicamentos antiepilépticos, aderência, medicação concomitante, co-morbidades e o nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

Informação ao profissional da saúde
Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 for 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 é negativo se nenhum alelo HLA-B*1502 for detectado.
Da mesma forma, se o teste para a presença do alelo HLA--A*3101 for realizado, o método de genotipagem HLA--A*3101 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-A*3101 forem detectados e negativo se alelos HLA-A*3101 não forem detectados.

Outras reações dermatológicas
Reações leves de pele, por exemplo, exantema maculopapular ou macular isolado, podem 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 do 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-A*3101 está associado a reações adversas cutâneas menos graves de carbamazepina e pode prever o risco destas reações de carbamazepina, como a síndrome de hipersensibilidade do anticonvulsivo ou erupções cutâneas não sérias (erupção maculopapular). No entanto, o alelo HLA-B*1502 não foi considerado para prever o risco das reações adversas mencionadas.

Hipersensibilidade
A carbamazepina pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), distúrbio de hipersensibilidade tardia em múltiplos órgãos com febre, erupção cutânea, vasculite, linfadenopatia, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, testes de função hepática anormais e síndrome de desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos), que podem ocorrer em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio, cólon) (ver item "9. Reações adversas").
O alelo HLA-A*3101 está associado com a ocorrência de síndrome de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea maculopapular.
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.
Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada entre carbamazepina e fenitoína.
Geralmente, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, UNI-CARBAMAZ deve ser descontinuado imediatamente.

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

Funções hepáticas
O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática devem ser monitorados durante o tratamento com UNI--CARBAMAZ, 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 ureico sanguíneo).

Hiponatremia
A hiponatremia é conhecida por ocorrer com carbamazepina. Em pacientes com condições renais associadas com baixo teor de sódio preexistentes ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos para redução de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada de ADH), os níveis séricos de sódio devem ser quantificados antes do início da terapia com carbamazepina. Subsequentemente, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e depois em intervalos mensais durante os primeiros três meses de terapia, ou de acordo com a necessidade clínica. Esses fatores de risco podem ser aplicados especialmente para pacientes idosos. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma importante contramedida, se clinicamente indicada.

Hipotireoidismo
A carbamazepina pode reduzir as concentrações séricas de hormônios da tireoide através da indução de enzimas, o que requer um aumento da dose da terapia de reposição da tireoide em pacientes com hipotireoidismo. Portanto, o monitoramento da função da tireoide é sugerido para ajustar a dose da terapia de reposição de hormônios da tireoide.

Efeitos anticolinérgicos
A carbamazepina demonstrou leve atividade anticolinérgica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intraocular e retenção urinária devem ser rigorosamente observados durante a terapia (ver item "9. 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.

Ideação e comportamento suicida
Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de drogas antiepilépticas, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido.
Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida e o tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais de ideação ou comportamento suicida emergirem.

Efeitos endocrinológicos
Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usavam carbamazepina concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos anticoncepcionais pode ser adversamente afetada pela carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com UNI-CARBAMAZ.

Monitoramento de níveis plasmáticos
Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre os níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito tênues, 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 (ver item "6. Interações medicamentosas").

Efeitos da redução da dose ou retirada
A interrupção abrupta do tratamento com UNI-CARBAMAZ pode provocar crises, portanto, a carbamazepina deve ser retirada gradualmente ao longo de um período de 6 meses. Se o tratamento de um paciente epiléptico tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiepiléptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado.

Interações
A coadministração de inibidores da CYP3A4 ou inibidores da epóxido hidrolase com carbamazepina podem induzir reações adversas (aumento da carbamazepina ou carbamazepina-10,11-epóxido nas concentrações plasmáticas respectivamente). A dose de UNI-CARBAMAZ deve ser ajustada de acordo e/ou os níveis plasmáticos monitorados.
A coadministração de indutores de CYP3A4 com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de carbamazepina e seu efeito terapêutico, enquanto a descontinuação de um indutor de CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de carbamazepina. A posologia de UNI-CARBAMAZ pode precisar ser ajustada.
A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas de enzimas fase I e fase II no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medi-

70 mm
70 mm
70 mm
70 mm

cações concomitantes metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, por indução do seu metabolismo (ver item "6. Interações medicamentosas").
Pacientes do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser advertidas de que o uso concomitante de UNI-CARBAMAZ com contraceptivos hormonais pode tornar este tipo de contraceptivo ineficaz (ver item "6. Interações medicamentosas" e "Gravidez e lactação" abaixo). Formas alternativas não hormonais de contracepção são recomendadas quando se utiliza UNI-CARBAMAZ.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada pela condição médica, resultando em convulsões e reações adversas, incluindo vertigem, sonolência, ataxia, diplopia, acomodação visual debilitada e visão turva reportadas com carbamazepina, especialmente no início do tratamento ou quando houver ajuste de dose. Portanto, os pacientes devem ser alertados sobre os cuidados ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Gravidez e lactação
Sabe-se que filhos de mães epilépticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, inclusive malformações. Embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia, 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 associadas ao uso de carbamazepina. Com base em dados de registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas, definidas como uma anormalidade estrutural cirúrgica, médica ou de importância estética, diagnosticada dentro de 12 semanas de nascimento foi de 3,0% (IC 95% 2,1 a 4,2%) entre as mães expostas a monoterapia com carbamazepina no primeiro trimestre e 1,1% (IC 95% 0,35-2,5%) entre as mulheres grávidas que não tomam qualquer medicamento antiepiléptico (risco relativo 2,7, IC 95% 1,1 a 7,0).

Levando estes dados em consideração:
• mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial.
Se durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com UNI-CARBAMAZ aparecer durante a gravidez, o benefício esperado do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.
Em mulheres com potencial de engravidar, UNI-CARBAMAZ deve, sempre que possível, ser prescrito em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiepilépticos é maior do que naqueles cujas mães receberam fármacos isoladamente em monoterapia. O risco de malformações após a exposição à carbamazepina, como politerapia, pode variar dependendo dos tipos de medicamentos usados e pode ser mais elevado em combinações de politerapias que incluem valproato;
• devem-se administrar doses mínimas eficazes e recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos. A concentração no plasma pode ser mantida na parte inferior do lado da faixa terapêutica 4-12 microgramas/mL, desde que controle das convulsões seja mantido. Há evidências que sugerem que o risco de malformação com a carbamazepina possa ser dependente da dose, isto é, com uma dose de < 400 mg por dia, as taxas de malformação foram mais baixas do que com as doses mais elevadas de carbamazepina;
• 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 antiepiléptico efetivo não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e o feto. UNI-CARBAMAZ 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 antiepilépticos agravam esta deficiência que pode contribuir para aumentar a incidência de anomalias congênitas em filhos de mulheres epilépticas 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 a carbamazepina administrada em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desnutrição, associado ao uso de carbamazepina pela mãe. Estas reações podem representar a síndrome de abstinência do recém-nascido.

Mulheres com potencial de engravidar e métodos contraceptivos
Devido à indução de enzimas, UNI-CARBAMAZ pode resultar em uma falha o efeito terapêutico dos medicamentos contraceptivos orais contendo estrogênio e/ou progesterona. Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ.
Este medicamento pertence à categoria D de risco de gravidez.

Amamentação
A carbamazepina passa para o 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 UNI-CARBAMAZ podem amamentar, mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex.: sonolência excessiva e reação alérgica cutânea). Houve alguns casos de hepatite colestática em recém-nascidos expostos a carbamazepina durante pré-natal e/ou durante a amamentação. Portanto, lactentes de mães tratadas com carbamazepina devem ser cuidadosamente observados com relação a efeitos adversos hepatobiliares.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O citocromo P4503A4 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora de formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em um aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A coadministração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo do UNI-CARBAMAZ, causando diminuição do 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 no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicações concomitantes, principalmente, as metabolizadas pela CYP3A4 através da indução dos seus metabolismos.
O epóxido hidroxilase microssomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração do inibidor do epóxido hidroxilase microssomal humano pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina-10,11-epóxido.

Interações resultando em contraindicação
O uso de UNI-CARBAMAZ é contraindicado em combinação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs). Antes da administração de UNI-CARBAMAZ, os IMAOs devem ser descontinuados por no mínimo 2 semanas ou, se a condição clínica permitir por um período maior (ver item "4. Contraindicações").

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 UNI-CARBAMAZ 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, claritromicina e ciprofloxacina).
Antidepressivos: possivelmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxazina.
Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.
Antifúngicos: azóis (por ex.: itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol). Anticonvulsivantes alternativos podem ser recomendados em pacientes tratados com voriconazol ou itraconazol.
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 (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 ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a dose de UNI-CARBAMAZ deve ser ajustada de acordo e/ou nível plasmático monitorado quando usado concomitantemente com as substâncias descritas abaixo:
- loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida e valpromida.

Agentes que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina
A dose de UNI-CARBAMAZ pode precisar de ajuste, quando houver administração concomitante com as seguintes substâncias:
Antiepilépticos: felbamato, metosuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína (para evitar intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas/mL antes da adição de carbamazepina para o tratamento) e fosfenitoína, primidona e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam.
Antineoplásicos: cisplatina ou doxorrubicina.
Antituberculosos: rifampicina.
Fármacos broncodilatadores ou antiasmáticos: teofilina, aminofilina.
Fármacos dermatológicos: isotretinoína.
Outras interações: preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito de UNI-CARBAMAZ 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: buprenorfina, metadona, paracetamol [administração a longo prazo de carbamazepina e paracetamol (acetaminofeno) pode estar associada a hepatotoxicidade], fenazona (antipirina), tramadol.
Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.
Anticoagulantes: anticoagulantes orais (por ex.: varfarina, femprocumona, dicumarol e acenocumarol).
Antidepressivos: bupropiona, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepressivos tricíclicos (por ex.: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).
Antieméticos: aprepitanto.
Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas/mL antes da adição de carbamazepina para o tratamento. Há raros relatos também de aumento dos níveis plasmáticos da mefenitoína.
Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. Alternativas anti-convulsivantes podem ser recomendadas em pacientes tratados com voriconazol e itraconazol.
Anti-helmínticos: praziquantel, albendazol.
Antineoplásicos: imatinibe, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.
Antipsicóticos: clozapina, haloperidol e bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.
Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: indinavir, ritonavir e saquinavir).
Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.
Fármacos broncodilatadores e antiasmáticos: teofilina.
Anticoncepcionais: hormônios contraceptivos (método anticoncepcionais alternativos devem ser considerados).
Fármacos cardiovasculares: bloqueadores dos canais de cálcio (grupo diidropiridina), por ex.: felodipina, digoxina, sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.
Corticosteroides: corticosteroides (por ex.: prednisolona, dexametasona).
Droga usada na disfunção erétil: tafalafil.
Imunossupressores: ciclosporina, everolimo, tacrolimos, sirolimos.
Agentes tireoides: 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 UNI-CARBAMAZ 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.

Interferências com testes sorológicos
A carbamazepina pode resultar em concentrações falso positivas de perfenazinas em análises por HPLC, devido à interferência.
A carbamazepina e o metabólito 10,11-epóxido podem resultar em concentrações falso positivas de antidepressivo tricíclico no método de imunoensaio de fluorescência polarizada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30ºC); proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use este medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: comprimido branco a quase branco, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Método de administração
Os comprimidos podem ser tomados durante, após ou entre as refeições. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido.
Para os pacientes que estejam passando de UNI-CARBAMAZ 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).
É importante tomar o medicamento regularmente. Se o paciente 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.
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.

Dosagem e administração
Epilepsia
Quando possível, UNI-CARBAMAZ 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 dose de carbamazepina deve ser ajustada às necessidades individuais do paciente para obter um controle adequado das convulsões. A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima. No tratamento de epilepsia, a dose de carbamazepina geralmente requer concentrações de carbamazepina totais no plasma de cerca de 4 a 12 microgramas/mL (17-50 microgramas/litro) (ver item "5. Advertências e precauções").
Quando UNI-CARBAMAZ 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) (ver item "6. Interações medicamentosas").

População alvo geral/adultos
Dosagem na epilepsia
Inicialmente, 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia; a dose deve ser gradualmente aumentada (geralmente até 400 mg, 2 a 3 vezes ao dia) até que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pacientes, a dose de 1.600 ou mesmo 2.000 mg/dia pode ser apropriada.
Dosagem na 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.
Dosagem na 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, UNI-CARBAMAZ deve ser administrado em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex.: clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, UNI-CARBAMAZ pode ser continuado em monoterapia.
Dosagem na 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. A dose máxima recomendada é de 1.200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas gradualmente tentativas para interromper o tratamento, até que outro ataque ocorra.
Dosagem na neuropatia diabética dolorosa
A dosagem média é de 200 mg, 2 a 4 vezes ao dia.
Dosagem na 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.

Populações especiais
Insuficiência renal/Insuficiência hepática
Não existem dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Pediatria/Crianças e adolescentes
• Dosagem na epilepsia
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 a 5 anos de idade	200 a 400 mg por dia
– 6 a 10 anos de idade	400 a 600 mg por dia
– 11 a 15 anos de idade	600 a 1.000 mg por dia
– > 15 anos de idade	800 a 1.200 mg por dia (mesma dose de adultos)

Dose máxima recomendada
Até 6 anos de idade: 35 mg/kg/dia
6-15 anos de idade: 1.000 mg/dia
> 15 anos de idade: 1.200 mg/dia
Dosagem na diabetes insípida central
Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal. A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia.

Idosos
Dosagem na neuralgia do trigêmeo
Devido a interações medicamentosas e farmacocinéticas diferentes de medicamentos antiepilépticos, a dose de UNI-CARBAMAZ deve ser selecionada com precaução em pacientes idosos.
Em pacientes idosos, é recomendada a dose inicial de 100 mg duas vezes por dia. A dose inicial de 100 mg duas vezes por dia deve ser lentamente aumentada diariamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente de 200 mg 3 a 4 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível. Dose máxima recomendada é de 1.200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas tentativas para interromper o tratamento gradualmente, até que outro ataque ocorra.

O comprimido de UNI-CARBAMAZ não deve ser mastigado

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
Particularmente no início do tratamento com a carbamazepina, 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 ex.: reações adversas no SNC (vertigem, cefaleia, 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.

Resumo tabulado das reações adversas compiladas a partir de ensaios clínicos e de relatos espontâneos
As reações adversas de ensaios clínicos estão listadas pela classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe do sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000).

Reações adversas

Distúrbios do sangue e do sistema linfático
Muito comum: leucopenia.
Comum: trombocitopenia, eosinofilia.
Rara: leucocitose, linfadenopatia.
Muito rara: agranulocitose, anemia aplástica, pancitopenia, aplasia de eritrócito pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulose e anemia hemolítica.

Distúrbios do sistema imunológico
Rara: distúrbio de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, teste da função hepática anormal e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos), ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon).
Muito rara: reação anafilática, angioedema, hipogamaglobulinemia.

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, cefaleia, confusão e distúrbios neurológicos.
Muito rara: galactorreia e ginecomastia.

Distúrbios de metabolismo e nutrição
Rara: deficiência de folato e diminuição do apetite.
Muito rara: porfiria aguda (porfiria aguda intermitente e porfiria variegada), porfiria não aguda (porfiria cutânea tardia).

Distúrbios psiquiátricos
Rara: alucinações (visuais ou auditivas), depressão, agressão, agitação, inquietação, e estado de confusão.
Muito rara: ativação de psicose.

Distúrbios do sistema nervoso
Muito comum: ataxia, vertigem, sonolência.
Comum: diplopia e cefaleia.
Incomum: movimentos involuntários anormais (por ex.: tremor, asterixis, distonia, tiques) e nistagmo.
Rara: discinesia, distúrbios de movimentos dos olhos, distúrbios da fala (por ex.: disartria ou pronúncia desarticulada da fala), coreoatetose, neuropatia periférica, parestesia, paresia.
Muito rara: síndrome neuroléptica maligna, meningite asséptica com mioclonia e eosinofilia periférica, disgeusia.

Distúrbios visuais
Comum: distúrbio de acomodação (por ex.: visão borrada)
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.
Muito rara: arritmia, bloqueio atrioventricular com síncope, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana.

Distúrbios vasculares
Rara: hipertensão ou hipotensão.
Muito rara: colapso circulatório, embolismo (por ex.: embolismo pulmonar), tromboflebite.

Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos
Muito rara: hipersensibilidade pulmonar caracterizada, por ex.: por febre, dispneia, pneumonite e pneumonia.

Distúrbios gastrintestinais
Muito comum: vômito, náusea.
Comum: boca seca.
Incomum: diarreia, constipação.
Rara: dor abdominal.
Muito rara: pancreatite, glossite, estomatite.

Distúrbios hepatobiliares
Rara: hepatite colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista, síndrome do desaparecimento do ducto biliar, icterícia.
Muito rara: insuficiência hepática, doença do fígado granulomatosa.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Muito comum: urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica.
Incomum: dermatite esfoliativa.
Rara: lúpus eritematoso sistêmico, prurido.
Muito rara: Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilidade, eritema multiforme, eritema nodoso, distúrbio de pigmentação, púrpura, acne, hiperidrose, alopecia, hirsutismo.

Distúrbios musculoesqueléticos, tecidos conectivos e ósseos
Rara: fraqueza muscular.
Muito rara: distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição do cálcio plasmático e sanguíneo 25-hidroxi-colecalciferol), levando à osteomalacia/osteoporose, artralgia, mialgia, espasmos musculares.

Distúrbios renais e urinários
Muito rara: nefrite tubulointersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematúria, oligúria e ureia sanguínea aumentada/azotemia elevada), retenção urinária, frequência urinária alterada.

Distúrbios reprodutivos
Muito rara: disfunção sexual/disfunção erétil, espermatogênese anormal (com contagem diminuída do esperma e/ou motilidade).

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Rara: fadiga.

Investigações
Muito comum: aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), geralmente não é clinicamente relevante.
Comum: aumento da fosfatase alcalina do sangue.
Incomum: aumento das transaminases.
Muito rara: aumento da pressão intraocular, aumento do colesterol no sangue, aumento da lipoproteína de alta densidade, aumento dos triglicérides no sangue. Teste de função da tireoide anormal: diminuição da L-tiroxina (tiroxina livre, tiroxina, triiodotironina) e aumento no sangue do hormônio estimulante da tireoide, geralmente sem manifestações, aumento na prolactina no sangue.

* Em alguns países asiáticos, também reportadas como raras (ver item "5. Advertências e precauções").

Reações adversas a medicamentos adicionais a partir de relatos espontâneos (frequência não conhecida)
As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com a carbamazepina via relatos de casos espontâneos e literatura. Estas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não sendo possível estimar a frequência e, portanto, é classificada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Infecções e infestações
Reativação da infecção por herpes vírus 6 humano.

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático
Insuficiência da medula óssea.

Distúrbios do sistema nervoso
Sedação, perda de memória.

Distúrbios gastrintestinais
Colite.

Doenças do sistema imune
Erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Pustulose Aguda Exantemática Generalizada (AGEP), queratose liquenoide, onicomadese.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos
Fraturas.

Investigações
Diminuição da densidade óssea.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas
Os sinais e sintomas de superdose geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular, respiratório e as reações adversas a medicamentos mencionadas no item "9. Reações Adversas".

Sistema nervoso central: depressão do SNC; desorientação, nível reduzido de consciência sonolência, agitação, alucinação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiperreflexia inicial, hiporreflexia 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 gastrintestinal: vômito, esvaziamento gástrico retardado, motilidade intestinal reduzida.
Sistema musculoesquelético: há relatos de casos de rabdomiólise em associação com a toxicidade de carbamazepina.
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
É recomendada hemoperfusão com carvão. A hemodiálise é a modalidade de tratamento eficaz na gestão da superdose de carbamazepina.
A reincidência e o agravamento da sintomatologia no 2° e 3° dia após a superdose devem ser antecipados em função da absorção retardada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro MS – 1.0497.0172

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP - CEP 06900-000
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP n° 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1 Conj. 11, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK – Brasília – DF
CEP 72.549-555 – CNPJ 60.665.981/0007-03 -
Indústria Brasileira - SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/04/2014.

4011761 - 190 x 740 mm - pharmacode 547

70 mm
70 mm
70 mm
70 mm