OXCARB
oxcarbazepina
Comprimido revestido/Suspensão oral

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO
FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:
Comprimido revestido 300 mg: caixa com 20 comprimidos.
Comprimido revestido 600 mg: caixas com 20 comprimidos.
Suspensão oral 6 %: frasco com 100 ml + seringa dosadora.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças maiores de 2 anos)

COMPOSIÇÃO:
Comprimido revestido
Cada comprimido de 300 mg contém:
oxcarbazepina ..... 300 mg
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de 600 mg contém:
oxcarbazepina ..... 600 mg
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Suspensão oral
Cada ml da suspensão contém:
oxcarbazepina ..... 60 mg
Excipientes: estearato de polioxila, sorbitol, propilenoglicol, celulose microcristalina, propilparabeno, metilparabeno, sacarina sódica, ácido ascórbico, ácido sórbico, aroma de tangerina, carboximetilcelulose e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO:
OXCARB é um medicamento com ação antiepiléptica.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:
Conserve a suspensão oral em embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz. Os comprimidos devem ser mantidos em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegidos da umidade.

PRAZO DE VALIDADE:
24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO:
Os comprimidos de **OXCARB** devem ser ingeridos, com auxílio de líquidos, excluindo-se bebidas alcoólicas. A suspensão deve ser bem agitada antes do uso e a dose a ser tomada deve ser medida logo após a agitação do líquido. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Assim como com outras drogas antiepilépticas, o tratamento com oxcarbazepina não deve ser interrompido repentinamente e só deverá ser suspenso com orientação médica. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS:
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: cansaço, tontura, sonolência, dor de cabeça, náusea, vômito e diplopia. Estas reações são leves e passageiras e geralmente ocorrem no início do tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:
Pode ser administrado com ou sem alimento. Deve ser evitada a ingestão de álcool durante o tratamento.

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:
O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. O médico deve ser informado se o paciente tiver doença de fígado, dos rins ou do coração. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
CARACTERÍSTICAS:
Farmacodinâmica: a atividade farmacológica da oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (monohidróxi derivado) da oxcarbazepina (ver Farmacocinética - Biotransformação). Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e MHD seja baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, resultando então na estabilização de membranas neuronais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos. Adicionalmente, o aumento na condutância de potássio e modulação de canais de cálcio voltagem-dependentes ativados pode também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes das drogas. Não foram encontradas alterações significativas com

neurotransmissores cerebrais ou sítios receptores moduladores. A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) são anticonvulsivantes potentes e eficazes em animais. Foram eficazes em roedores com crises tônico-clônicas generalizadas e, em menor grau, com crises clônicas, e aboliram ou reduziram a freqüência de crises parciais recorrentes cronicamente em macacos *Rhesus* com implantes de alumínio. Nenhuma tolerância foi observada (por exemplo: atenuação de atividade anticonvulsivante) nas crises tônico-clônicas quando camundongos e ratos foram tratados, diariamente por 5 dias ou 4 semanas respectivamente, com oxcarbazepina ou MHD.
Estudos clínicos: um total de 10 estudos duplo-cegos, bem controlados, 2 como terapia adjuvante e 8 em monoterapia foram conduzidos em pacientes com crises parciais, as quais incluíram pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas. Dois estudos bem controlados de substituição de monoterapia, nos quais os pacientes receberam uma variedade de drogas antiepiléticas (DAEs) que incluíram carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína e valproato, confirmaram eficácia quando essas DAEs foram substituídas por oxcarbazepina. Dois estudos foram conduzidos em crianças, um em terapia adjuvante, versus placebo, e outro em uma comparação à monoterapia com fenitoína. A eficácia foi demonstrada com doses de 600 mg/dia a 2400 mg/dia em todos os parâmentros de eficácia primária, os quais incluíram mudança na média de freqüência de crise a partir do basal e menor tempo para se obter critérios de efeito preestabelecidos, e a eficácia como monoterapia, foi demonstrada pela porcentagem de pacientes que preencheram os critérios de eficácia. Demonstrou-se que a oxcarbazepina tem eficácia semelhante a outras drogas antiepilépticas de primeira linha (por exemplo: ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina), com perfil de tolerabilidade estatisticamente superior ao da fenitoína, em relação a descontinuações por eventos adversos, sendo que uma proporção de pacientes significativamente maior permaneceu em tratamento com a oxcarbazepina. Proporções semelhantes de pacientes com crises tônico-clônicas parciais e generalizadas, que foram tratados com a oxcarbazepina, não apresentaram crises por mais de 12 meses de tratamento durante estes estudos.

Farmacocinética:
Absorção
Comprimidos
Após administração oral dos comprimidos, a oxcarbazepina é completamente absorvida e extensivamente metabolizada em seu metabólito farmacologicamente ativo (10-monohidróxi derivado, MHD). Após a administração de uma dose única de 600 mg de oxcarbazepina em voluntários sadios do sexo masculino sob condições aceleradas, a média do valor de Cmáx de MHC foi 34 mcmol/l, o que corresponde ao tmáx igual a 4,5 horas. Em um estudo de balanço de massa em homens, apenas 2% do total de radioatividade no plasma foi devido à oxcarbazepina inalterada, aproximadamente 70% foi devido ao MHD, e o remanescente foi atribuído aos metabólitos secundários menores, os quais foram rapidamente eliminados. A alimentação não tem nenhum efeito na proporção e extensão da absorção da oxcarbazepina, portanto, a oxcarbazepina pode ser administrada com ou sem alimentação.

Suspensão
A oxcarbazepina é rápida e completamente absorvida no trato gastrintestinal, quando administrada como suspensão. O fármaco é quase totalmente reduzido ao metabólito

farmacologicamente ativo 10,11-hidroxi-carbazepina (monoidroxi derivado, MHD), que atinge concentrações plasmáticas várias vezes mais altas que o fármaco inalterado. Com relação à biodisponibilidade sistêmica do MHD, a suspensão e os comprimidos são bioequivalentes em um estudo de dose única. Após administração de uma dose única de 600 mg de **OXCARB** em voluntários sadios do sexo masculino sob condições aceleradas, a média do valor de Cmax MHD foi 24,9 mcmol/L o que corresponde ao Lmax igual a 6 horas.

Distribuição
Os picos de concentração plasmática são obtidos num período de 4 horas.

Comprimidos
O volume aparente de distribuição é de 49 litros, para comprimidos. Aproximadamente 40% de MHD ligam-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina. A ligação foi independente da concentração sérica dentro da extensão terapeuticamente relevante. A oxcarbazepina e o MHD não se ligam à alfa-1-glicoproteína ácida.

Suspensão
Após doses orais únicas de 300 mg de oxcarbazepina suspensão em adultos, o pico médio de concentração plasmática do MHD é de 20 mcmol/L (5,15 mcg/g), atingido em 4 horas.

Biotransformação
Comprimidos e suspensão
A oxcarbazepina é rapidamente biotransformada por enzimas citosólicas no fígado em MHD, o qual é primariamente responsável pelo efeito farmacológico da oxcarbazepina. O MHD é metabolizado extensivamente pela conjugação com ácido glicurônico. Quantidades menores (4% da dose) são oxidados para o metabólito farmacologicamente inativo (derivado 10,11 – dihidróxi, DHD).

Eliminação
Comprimidos e suspensão
A oxcarbazepina é eliminada do organismo principalmente sob a forma de metabólitos, os quais são principalmente excretados pelos rins. Mais de 95% da dose aparece na urina, com menos de 1% como oxcarbazepina inalterada. A quantidade excretada nas fezes representa menos de 4% da dose administrada. Aproximadamente 80% da dose é excretada na urina também como glicuronídeos de MHD (49%) ou como MHD inalterado (27%), enquanto a quantidade do metabólito DHD inativo é aproximadamente 3% e a quantidade de conjugados da oxcarbazepina é 13% da dose. A oxcarbazepina é rapidamente eliminada do plasma com valor aparente de meia-vida plasmática entre 1,3 e 2,3 horas. Por outro lado, a meia-vida plasmática média aparente do MHD é 9,3±1,8h.

Proporcionalidade da dose
Quando a oxcarbazepina é administrada duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) do MHD são alcançadas dentro de 2 a 3 dias. No estado de equilíbrio, a farmacocinética do MHD é linear e demonstra uma proporcionalidade de dose na extensão de 300 a 2400 mg/dia.

Populações especiais de pacientes

Crianças

Após administração de dose única de 5 ou 15 mg/kg, o valor de AUC dose ajustada de MHD foi 30% mais baixo em crianças com idade de 2 a 5 anos do que em crianças com idade de 6 a 12 anos. Geralmente, em crianças com função renal normal, a depuração (*clearance*) renal de MHD para um peso corporal normal é mais alto do que em adultos. Em crianças, foi observada uma redução de 10% a 50% da meia-vida de eliminação de MHD (5 a 9 horas) quando comparada com os adultos (10 horas).

Sexo

Não tem sido observadas diferenças na farmacocinética relacionadas ao sexo em crianças, adultos ou idosos.

Idosos

Após a administração de dose única (300 mg) e múltiplas doses (600 mg/dia) de oxcarbazepina em voluntários idosos (60 a 82 anos de idade), as concentrações plasmáticas máximas e valores AUC de MHD foram 30% a 60% mais altos do que em voluntários jovens (18 a 32 anos de idade). As comparações de depuração (*clearance*) de creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença foi em virtude das reduções relacionadas à idade na depuração de creatinina. Não é necessária nenhuma recomendação especial de dose, porque as doses terapêuticas são individualmente ajustadas. Não tem sido observadas diferenças na farmacocinética relacionadas ao sexo em crianças, adultos ou idosos.

Insuficiência hepática

A farmacocinética e o metabolismo da oxcarbazepina e MHD foram avaliadas em voluntários sadios e em indivíduos com insuficiência hepática após dose oral de 900 mg.

Insuficiência

hepática leve a moderada não afetou a farmacocinética da oxcarbazepina e MHD. A oxcarbazepina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Há uma correlação linear entre o clearance de creatinina e o clearance renal de MHD. Quando a oxcarbazepina é administrada em dose única de 300 mg, em pacientes com disfunção renal (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), a meia-vida de eliminação de MHD é prolongada por 60%-90% (16 a 19 horas) com o dobro do aumento na AUC correspondente (10 horas).

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não demonstraram nenhum risco especial para humanos, baseados em estudos de toxicidade após doses repetidas, segurança, farmacologia e genotoxicidade com oxcabazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo, mono-hidroxi derivado (MHD). Evidências de nefrotoxicidade foram notadas em estudo de toxicidade após doses repetidas com ratos, mas não em estudos com cães ou camundongos. Não há relatos de alterações semelhantes em pacientes, a relevância clínica dessas descobertas em ratos permanece desconhecida. Testes imunoestimulatórios em camundongos mostraram que

MHD (e a oxcarbazepina em menor extensão) pode induzir uma hipersensibilidade tardia. Estudos em animais revelaram efeitos semelhantes aos aumentos na incidência de mortalidade embrionária e retardo no crescimento pré-natal e/ou pós-natal para níveis de doses maternalmente tóxicas. Nesses estava um aumento nas malformações fetais em ratos em um dos oito estudos de toxicidade embrionária, que foram conduzidos tanto com oxcarbazepina como com o metabólito farmacologicamente ativo (MHD), e com uma dose que também mostrou toxicidade materna (ver gravidez e amamentação). Nos estudos de carcinogenicidade, foram induzidos tumores testiculares (ratos) em animais tratados. A ocorrência de tumores hepáticos foi atribuída à indução de enzimas microssômicas hepáticas; um efeito indutivo que, embora não possa ser excluído, é fraco ou ausente em pacientes tratados com oxcarbazepina. Tumores testiculares podem ter sido induzidos por concentrações elevadas de hormônio luteinizante. Devido à ausência de tal aumento em humanos, esses tumores são considerados sem relevância clínica. Um pequeno aumento no número de tumores de células granulosas do trato genital feminino foi notado em um estudo em ratos. O significado clínico desses tumores observados na vagina e colo de ratas é, até o presente, desconhecido. Foi proposto que esses são estrógeno-dependentes, específicos para ratos e irrelevantes para o uso clínico de oxcarbazepina. Estudos para investigar o mecanismo proposto estão sendo iniciados.

INDICAÇÕES:
OXCARB é indicado para o tratamento de crises parciais (as quais envolvem subtipos simples, complexas e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária) e crises tônico-clônicas generalizadas em adultos e crianças. **OXCARB** é indicado como uma droga antiepiléptica de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante. **OXCARB** pode substituir outras drogas antiepilépticas quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise (ver Farmacodinâmica).

CONTRA-INDICAÇÕES:
Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:
Gerais: pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados que aproximadamente 25 a 30% destes pacientes podem apresentar reações de hipersensibilidade com oxcarbazepina. Reações de hipersensibilidade podem também ocorrer em pacientes com história de hipersensibilidade à carbamazepina. Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, a oxcarbazepina deve ser imediatamente descontinuada. Tem sido observado níveis séricos de sódio abaixo de 125 mmol/L, geralmente assintomático e que não requer ajuste da terapia, em até 2,7% dos pacientes tratados com oxcarbazepina. A experiência de estudos clínicos mostra que níveis séricos de sódio retornaram ao normal quando a dose de oxcarbazepina foi reduzida, descontinuada ou quando os pacientes foram tratados conservadoramente (por exemplo: restrição hídrica). Os níveis séricos de sódio devem ser medidos antes do início da terapia em pacientes com patologias renais preexistentes associadas a baixos níveis séricos de sódio preexistentes ou em pacientes tratados com drogas depletoras de sódio (por exemplo: diuréticos, drogas associadas a secreção inapropriada da secreção de ADH). Depois disso, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente 2 semanas e, em seguida, em intervalos mensais durante os primeiros 3 meses de terapia, ou conforme

necessário. Estes fatores de risco devem ser especialmente aplicados aos pacientes idosos. Para pacientes em terapia com oxcarbazepina, ao iniciar o uso de drogas depletoras de sódio, o mesmo processo de acompanhamento dos níveis de sódio deve ser seguido. Em geral, se sintomas clínicos sugestivos de hiponatremia ocorrerem durante o tratamento com oxcarbazepina, a medição dos níveis de sódio deve ser considerada. Outros pacientes podem ter sódio sérico parcial ou inteiramente avaliados por exames laboratoriais de rotina. Todos os pacientes com insuficiência cardíaca e falência cardíaca secundária mostraram possuir pesos e medidas regulares para determinar a ocorrência de retenção de líquidos. Em caso de retenção de líquidos ou piora da condição cardíaca, o nível sérico de sódio deve ser avaliado. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma medida importante. Embora não existam evidências comprovadas por ensaios clínicos sobre oxcarbazepina associada a distúrbios da condução cardíaca, pacientes com distúrbios preexistentes da condução (por exemplo: bloqueio atrioventricular, arritmia) devem ser cuidadosamente acompanhados. Casos muito raros de hepatite foram relatados, a maioria resolvidos favoravelmente. Quando há suspeitas de um evento hepático, a função hepática deve ser avaliada e a interrupção do tratamento com oxcarbazepina pode ser considerada. Mulheres em idade fértil devem ser advertidas de que o uso concomitante de oxcarbazepina e contraceptivos hormonais pode tornar os contraceptivos menos efetivos (ver interações medicamentosas). Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos adicionais, quando estiver sob tratamento com oxcarbazepina. Deve-se ter cuidado ao se fazer uso de álcool em combinação ao tratamento com oxcarbazepina, pois pode ocasionar um efeito sedativo aditivo. Como com todas as drogas antiepilépticas, a oxcarbazepina deve ser descontinuada gradualmente para minimizar o potencial de aumento na freqüência das crises. Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: foram observadas tontura e sonolência com o uso de oxcarbazepina. Pacientes devem ser avisados de que suas habilidades físicas ou mentais necessárias para dirigir ou operar máquinas podem estar prejudicadas.

Gravidez: dados sobre um limitado número de gestantes indicam que oxcarbazepina pode causar graves defeitos natais (por exemplo: fenda palatina) quando administrada durante a gestação. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com a oxcarbazepina ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com oxcarbazepina surgir durante a gravidez, o benefício potencial do fármaco deve ser cuidadosamente avaliado contra seus riscos potenciais de malformações fetais. Estes são particularmente importantes durante os três primeiros meses de gravidez. Doses efetivas mínimas devem ser oferecidas. Em mulheres em idade fértil, a oxcarbazepina deve ser administrada como monoterapia, sempre que possível. Pacientes devem ser aconselhados a respeito da possibilidade de um aumento do risco de malformações e deve ser dada a oportunidade de avaliação pré-natal. Em estudos em animais, foram observadas mortalidade embrionária aumentada, retardo no crescimento e malformações foram observadas em níveis de doses maternalmente tóxicas. Drogas antiepilépticas podem contribuir para a deficiência de ácido fólico, uma possível causa contributória de anormalidades fetais. Suplementação de ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Distúrbios hematológicos causados por agentes epilépticos têm sido relatados. Por precaução, vitamina K1 pode ser administrada como uma medida preventiva durante as últimas semanas de gravidez e para os recém-nascidos. A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) atravessam a placenta. Em um caso descrito, as concentrações plasmáticas de MHD do recém-nascido e da mãe foram semelhantes.

Amamentação: a oxcarbazepina e seu metabólito ativo são excretados no leite materno. A relação de concentrações leite materno/plasma foi de 0,5 para ambas as substâncias. Os efeitos da exposição do recém-nascido à oxcarbazepina por esta via não são conhecidos. Portanto, a oxcarbazepina não deve ser administrada durante a amamentação.
Pediatria: a oxcarbazepina não foi estudado em estudos clínicos controlados em crianças com menos de 2 anos de idade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Inibição enzimática: a oxcarbazepina foi avaliada em microssomos do fígado humano para determinar sua capacidade de inibição da maioria das enzimas citocromo P450 responsável pelo metabolismo de outras drogas. Os resultados demonstraram que a oxcarbazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo (o monohidróxi derivado, MHD) inibe a CYP2C19. Portanto, surgiram interações quando altas doses de oxcarbazepina foram administradas junto com drogas que são metabolizadas pelo CYP 2C19 (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). Em alguns pacientes tratados com oxcarbazepina e drogas metabolizadas via CYP2C19, uma redução das drogas co-administradas pode ser necessária. Em microssomos do fígado humano, oxcarbazepina e MHD têm pequena ou nenhuma capacidade de inibir as funções das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11.
Indução enzimática: oxcarbazepina e MHD induzem *in vitro* e *in vivo*, os citocromos CYP3A4 e CYP3A5 responsáveis pelo metabolismo de antagonistas de dihidropiridina cálcica, contraceptivos orais e DAEs (por exemplo: carbamazepina) resultando em uma concentração plasmática reduzida destes fármacos. *In vitro*, MHD é um fraco indutor da UDP-glucuronil transferase e, portanto, *in vivo* é improvável obter um efeito sobre drogas que são eliminadas principalmente por conjugação através das UDP-glucuronil transferases (por exemplo: ácido valpróico, lamotrigina). Em vista do fraco potencial de indução da oxcarbazepina e MHD, uma dose elevada de drogas concomitantemente usadas que são metabolizadas via CYP3A4 ou via conjugação (UDPGT) pode ser necessária. No caso de descontinuação do tratamento com oxcarbazepina, uma redução da dose do medicamento concomitante pode ser necessária. Estudos de indução conduzidos com hepatócitos humanos confirmaram que oxcarbazepina e MHD são fracos indutores de isoenzimas das sub-famílias 2B e 3A4 CYP. O potencial de indução da oxcarbazepina/MHD em outras isoenzimas CYP não é conhecida.
Drogas antiepilépticas: o potencial de interações entre oxcarbazepina e outras drogas antiepilépticas (DAEs) foi avaliado em estudos clínicos. O efeito destas interações na AUCs e Cmín estão resumidos na tabela a seguir:

Resumo das interações de drogas antiepilépticas com oxcarbazepina

DAE co-administradas	Influência da oxcarbazepina na concentração da DAE	Influência da DAE na concentração do MHD
carbamazepina	Decréscimo de 0 - 22%	Decréscimo de 40%
clobazam	Não estudada	Nenhuma influência
felbamato	Não estudada	Nenhuma influência
fenobarbital	Aumento de 14 – 15%	Decréscimo de 30 – 31%
fenitoína	Aumento de 0 – 40%	Decréscimo de 29 – 35%
ácido valpróico	Nenhuma influência	Decréscimo de 0 – 18%

In vivo, os níveis plasmáticos de fenitoína aumentaram para até 40% quando a oxcarbazepina foi administrada em doses acima de 1200 mg/dia. Entretanto, a administração de doses de oxcarbazepina maiores do que 1200 mg/dia durante terapia adjuvante pode requerer uma diminuição na dose de fenitoína. Entretanto, o aumento no nível de fenobarbital é pequeno (15%) quando administrado com oxcarbazepina. Indutores fortes de enzimas citocromo P450 (por exemplo: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) têm mostrado diminuir o nível plasmático de MHD (29 – 40%). Não foi observada autoindução com oxcarbazepina.

Contraceptivos hormonais: a oxcarbazepina demonstrou influir em dois componentes de um contraceptivo oral, etinilestradiol (EE) e levonorgestrel (LNG). As médias dos valores de AUC de EE e LNG diminuíram para 48 – 52% e 32 – 52%, respectivamente. Não foram conduzidos estudos com outros contraceptivos orais ou implantes. Entretanto, o uso concomitante de oxcarbazepina com contraceptivos hormonais pode tornar estes contraceptivos ineficazes (ver Precauções e advertências).

Antagonistas de cálcio: após uma co-administração repetida de oxcarbazepina, os valores de felodipino foram reduzidos em 28%. Entretanto, os níveis plasmáticos permaneceram na extensão da terapia recomendada. Por outro lado, verapamil produziu um decréscimo de 20% dos níveis plasmáticos de MHD. Este decréscimo nos níveis plasmáticos de MHD não é considerado clinicamente relevante.

Outras interações medicamentosas: cimetidina, eritromicina e dextropropoxifeno não tiveram efeito sobre a farmacocinética de MHD, enquanto viloxazina produziu mudanças mínimas no nível plasmático de MHD (cerca de 10% mais alto após co-administrações repetidas). Resultados com varfarina não mostraram evidências de interações com dose única nem com doses repetidas de oxcarbazepina. Teoricamente (com relação à estrutura de antidepressivos tricíclicos) não é recomendado o uso de oxcarbazepina em combinação com inibidores da monoaminoxidase (MAOIs). Pacientes em terapia com antidepressivo tricíclico foram incluídos em estudos clínicos e nenhuma interação relevante tem sido observada. A combinação de lítio e oxcarbazepina pode causar aumento de neurotoxicidade.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES LABORATORIAIS:

Não há interferências conhecidas de oxcarbazepina em exames laboratoriais. Entretanto, deve-se considerar que os níveis séricos de sódio podem estar diminuídos durante o tratamento com oxcarbazepina. Estudos clínicos sugerem que o uso de oxcarbazepina pode estar associado a um decréscimo de T4, sem alteração dos níveis de T3 ou de TSH.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS:

As reações adversas mais comumente relatadas são sonolência, dores de cabeça, tontura, diplopia, náusea, vomito e fadiga ocorridas em mais de 10% dos pacientes. Em estudos clínicos, as reações adversas observadas foram geralmente leves a moderadas em gravidade, de natureza transitória e ocorreram principalmente no início do tratamento. A análise de perfil de reações adversas nos sistemas do organismo é baseada nas reações adversas provenientes de estudos clínicos que avaliaram a oxcarbazepina. Adicionalmente, relatórios clinicamente siginificantes na experiência adversa de programas de pacientes e experiência pós-comercialização foram levados em consideração.

Freqüência estimada:

Muito comum: > 10%, comum: > 1% a < 10%, ocasional: > 0,1% a < 1%, rara: > 0,01% a < 0,1%, muito rara: < 0,01%.

Organismo como um todo:
Muito comum: fadiga.
Comum: astenia.
Muito raras: angioedema e distúrbios de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (caracterizados como rash (erupção), febre, linfadenopatia, testes de função hepática anormal, eosinofilia e artralgia).

Sistema nervoso central:
Muito comuns: tontura, dor de cabeça, sonolência.
Comuns: agitação, amnésia, apatia, ataxia, concentração prejudicada, confusão, depressão, instabilidade emocional (por exemplo: nervosismo), nistagmo e tremor.

Sistema cardiovascular:
Muito rara: arritmia (por exemplo: bloqueio atrioventricular).

Sistema digestivo:
Muito comuns: náusea e vômito.
Comuns: constipação, diarréia e dor abdominal.

Reações hematológicas:
Ocasional: leucopenia.
Muito rara: trombocitopenia.

Fígado:
Ocasionais: enzimas hepáticas elevadas, como transaminases e/ou fosfatase alcalina.
Muito rara: hepatite.

Distúrbios nutricionais e metabólicos:
Comum: hiponatremia.
Muito raras: hiponatremia associada a sinais e sintomas tais como convulsões, confusão, percepção prejudicada, encefalopatia (ver também sistema nervoso central para outros eventos adversos), distúrbio de visão (por exemplo: visão borrada), vômito e náusea.

Pele e anexos:
Comuns: acne, alopecia e rash (erupção).
Ocasional: urticária.
Muito raras: síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso sistêmico.

Órgãos dos sentidos:
Muito comum: diplopia.
Comuns: vertigem, distúrbios de visão (por exemplo: visão borrada).

POSOLOGIA:
OXCARB é indicado para uso em monoterapia ou em combinação com outros fármacos antiepilépticos. Em monoterapia e em terapia adjuvante, o tratamento com **OXCARB** deverá ser iniciado com a dose clinicamente efetiva administrada em duas doses divididas. A dose pode ser aumentada dependendo da resposta clínica do paciente. Quando outras drogas antiepilépticas são substituídas por **OXCARB**, a dose das drogas antiepilépticas concomitantes devem ser reduzidas gradualmente com o início do tratamento com **OXCARB**. Na terapia adjuvante, como o total de droga antiepiléptica é aumentado, a dose de drogas concomitantes pode ser reduzida e/ou a dose de **OXCARB** pode ser aumentada mais lentamente (veja "Interações Medicamentosas").

Modo de administração:
OXCARB pode ser administrado com ou sem alimentação. Os comprimidos devem ser tomados com líquido. A suspensão deve ser bem agitada antes do uso e a dose a ser tomada deve ser medida logo após a agitação do líquido. Uma medida cheia contém 10 ml, que equivale a 600 mg de oxcarbazepina. Meia medida contém 5 ml, que equivale a 300 mg de oxcarbazepina. A dose prescrita de suspensão oral pode ser retirada do frasco usando-se a seringa dosadora. **OXCARB** suspensão oral pode ser ingerido diretamente da seringa ou misturado em uma pequena quantidade de água, apenas para administração. Após cada administração de **OXCARB** suspensão oral, o frasco deve ser fechado e o lado externo da seringa deve ser limpo com pano seco e limpo. **OXCARB** suspensão oral e **OXCARB** comprimidos revestidos podem ser trocados quando nas mesmas dosagens. As seguintes recomendações de dose são aplicáveis a todos os pacientes, na ausência de função renal comprometida. Não é necessária a monitorização do nível plasmático da droga.

Adultos
Monoterapia: a dose inicial deve ser de 600 mg/ dia (8 a 10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. O efeito terapêutico satisfatório é observado com 600 a 2400 mg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de aumentos de 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada. No hospital, sob controle médico, tem sido atingidos aumentos de até 2400 mg/dia durante 48 horas.

Terapia adjuvante: a dose inicial deve ser de 600 mg/ dia (8 a 10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de aumentos de 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada. Respostas terapêuticas foram observadas em dosagem entre 600 mg/ dia e 2400 mg/ dia. Doses diárias de 600 a 2400 mg/ dia mostraram ser efetivas em estudos controlados de terapia adjuvante, entretanto a maioria dos pacientes não tolerou a dose de 2400 mg/ dia sem a redução das outras drogas antiepiléticas concomitantes, a maioria por causa de eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central. Doses diárias acima de 2400 mg/dia não foram sistematicamente estudadas em ensaios clínicos. Há experiência limitada com doses até 4200 mg/dia.

Crianças
Em monoterapia e terapia adjuvante, **OXCARB** deve ser iniciado com a dose de 8 a 10 mg/

kg/dia, divididos em duas doses. Em terapia adjuvante, efeitos terapêuticos satisfatórios foram observados com doses médias de manutenção de aproximadamente 30 mg/kg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de aumentos de 10 mg/kg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial, para uma dose máxima de 46 mg/kg/dia, para atingir a resposta clínica desejada. A oxcarbazepina não foi estudada em estudos clínicos controlados em crianças com menos de 2 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A oxcarbazepina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver farmacocinética).

Pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com função renal comprometida (*clearance* de creatinina menor que 30 ml/min), a terapia com **OXCARB** deve ser iniciada com a metade da dose usual de início, ou seja, 300 mg/dia e aumentada lentamente para atingir a resposta clínica necessária. Aumento da dose em pacientes com insuficiência renal requer observação mais cuidadosa.

SUPERDOSAGEM:
Têm sido relatados casos isolados de superdosagem. A dose máxima ingerida foi aproximadamente 24.000 mg. Todos os pacientes foram restabelecidos com tratamento sintomático. Os sintomas de superdosagem incluíram sonolência, tontura, náusea, vômito, hipercinesia, hiponatremia, ataxia e nistagmo. Não há antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte, caso seja apropriado. Deve ser considerada a remoção da droga por lavagem gástrica e/ou inativação pela administração de carvão ativado.

PACIENTES IDOSOS:
Após a administração de dose única (300 mg) e múltiplas doses (600 mg/dia) de oxcarbazepina em voluntários idosos (60 a 82 anos de idade), as concentrações plasmáticas máximas e valores AUC de MHD foram 30% a 60% mais altos do que em voluntários jovens (18 a 32 anos de idade). As comparações de depuração (clearance) de creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença foi devida à reduções idade-relacionadas no clearance de creatinina. Não é necessária nenhuma recomendação especial de dose, porque as doses terapêuticas são individualmente ajustadas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA
Número do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho.
Registro MS – 1.0497.1213

Comprimido:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP
CEP 06900-000 SAC 0800 11 1559
CNPJ 60.665.981/0001-18 – Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Ishii Massayuki – CRF-SP n° 4863

Suspensão Oral:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Estrada Velha do Aeroporto, 105 – Pouso Alegre – MG
CEP 37550-000 SAC 0800 11 1559
CNPJ 60.665.981/0005-41 – Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Eric Correna Carlo – CRF-MG n° 11595