



0227



oxcarbazepina *Medley*

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 300mg e comprimidos revestidos divisíveis de 600 mg. Embalagens com 20 ou 30 comprimidos. USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **comprimido revestido de 300 mg** contém:

oxcarbazepina 300 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(álcool polivinílico, celulose microcristalina, dióxido de titânio, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, óxido de ferro amarelo, povidona, talco).

Cada **comprimido revestido de 600 mg** contém:

oxcarbazepina 600 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(álcool polivinílico, celulose microcristalina, dióxido de titânio, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, óxido de ferro amarelo, povidona, talco).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Ação esperada do medicamento:** oxcarbazepina é um medicamento com ação antiepiléptica.

• **Cuidados de armazenamento:** conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial a sua saúde.

• **Gravidez e lactação:** informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando. Recomenda-se não amamentar enquanto estiver em tratamento com oxcarbazepina.

• **Cuidados de administração:** os comprimidos de oxcarbazepina devem ser ingeridos com auxílio de líquidos, excluindo-se bebidas alcoólicas. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

• **Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Assim como com outras drogas antiepilépticas, o tratamento com oxcarbazepina não deve ser interrompido repentinamente e só deverá ser suspenso com orientação médica.

• **Reações adversas:** informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável. Durante o tratamento com oxcarbazepina, poderão ocorrer reações desagradáveis leves e passageiras, geralmente no início do tratamento, como fadiga, tontura, sonolência, dor de cabeça, náusea, vômito e diplopia.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

• **Ingestão concomitante com outras substâncias:** oxcarbazepina pode ser administrada com ou sem alimento. Deve ser evitada a ingestão de álcool durante o tratamento.

• **Contraindicações e Precauções:** o médico deve ser informado se o paciente tiver doença de fígado, dos rins ou do coração.

• **Habilidade para dirigir e/ou operar máquinas:** uma vez que oxcarbazepina apresenta efeito sedativo, pode afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículo ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: agente antiepiléptico.

A atividade farmacológica de oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (monohidróxi derivado) da oxcarbazepina (veja **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 neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos.

Adicionalmente, 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 interações significantes 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 frequência de crises parciais recorrentes cronicamente em macacos Rhesus com implantes de alumínio. Nenhuma tolerância foi observada (por ex.: 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

Têm-se dados de 10 estudos duplo-cegos, bem controlados, 2 como terapia adjuvante e 8 em monoterapia que foram conduzidos em pacientes com crises parciais, as quais incluíram subtipos de crises simples, complexas e crises parciais que evoluíram para crises com generalização secundária. Todos os estudos comparativos também incluíram pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas. Dois estudos bem controlados de substituição de monoterapia, nos quais os pacientes receberam uma variedade de drogas antiepilépticas (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/diã a 2400 mg/dia em todos os parâmetros de eficácia primária, os quais incluíram mudança na média de frequência 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 oxcarbazepina tem eficácia semelhante a outras drogas antiepilépticas de primeira linha (por ex.: 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 oxcarbazepina. Proporções semelhantes de pacientes com crises tônico-clônicas parciais e generalizadas, que foram tratados com oxcarbazepina, não apresentaram crises por mais de 12 meses de tratamento durante estes estudos.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral deste medicamento, 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 saudios do sexo masculino sob condições aceleradas, a média do valor de C_{max} de MHD foi 34 mcmol/L, o que corresponde ao t_{max} 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, este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentação.

Distribuição

Os picos de concentração plasmática são obtidos num período de 4 horas. O volume aparente de distribuição do MHD é de 49 litros. Aproximadamente 40% de MHD liga-se à proteínas séricas, predominantemente à albumina. A ligação foi independente da concentração sérica dentro da extensão terapêuticamente relevante. A oxcarbazepina e o MHD não se ligam à alfa-1-glicoproteína ácida.

Biotransformação

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

Eliminação

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 ± 1,8 h.

Proporcionalidade da dose

Quando oxcarbazepina é administrada duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) do MHD são alcançadas dentro de 2-3 dias. No *steady-state* (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 a 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 2-5 anos do que em crianças com idade de 6-12 anos. Em geral, em crianças com função renal normal, o *clearance* (deuração) renal de MHD para um peso corpóreo 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 têm 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 (18-32 anos de idade). As comparações dos *clearances* (deurações) de creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença foi em virtude das reduções relacionadas à idade no *clearance* (deuração) de creatinina. Não é necessária nenhuma recomendação especial de dose, porque as doses terapêuticas são individualmente ajustadas.

- Insuficiência hepática

A farmacocinética e o metabolismo da oxcarbazepina e MHD foram avaliados em voluntários saudios 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* (deuração) de creatinina e o *clearance* (deuração) renal de MHD. Quando a oxcarbazepina é administrada como uma 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

Dados de estudos pré-clínicos não demonstraram nenhum risco especial para humanos, baseados em estudos de toxicidade após doses repetidas, segurança, farmacologia e genotoxicidade com oxcarbazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo, monohidróxi derivado (MHD).

Evidências de nefrototoxicidade 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 destas descobertas em ratos permanece desconhecida. Testes imunostimulatórios 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 retardado no crescimento pré-natal e/ou pós-natal para níveis de doses maternalmente tóxicas. Nestes 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 (veja **Gravidez e lactação**). Nos estudos de carcinogenicidade, foram induzidos tumores hepáticos (ratos e camundongos) e tumores testiculares (ratos) em animais tratados. A ocorrência de tumores hepáticos foi atribuída à indução de enzimas microsômicas 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, estes 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

Este medicamento é indicado para o tratamento de crises parciais (as quais envolvem os subtipos simples, complexas e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária) e crises tônico-clônicas generalizadas, em adultos. Este medicamento é

indicado como uma droga antiepiléptica de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante.

A oxcarbazepina pode substituir outras drogas antiepilépticas quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise (veja **Farmacodinâmica**).

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à oxcarbazepina ou a qualquer outro componente presente nas formulações.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados que aproximadamente 25-30% desses pacientes podem apresentar reações de hipersensibilidade com oxcarbazepina (veja **Reações adversas**).

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 (veja **Reações adversas**), este medicamento deve ser imediatamente descontinuado.

Tem sido observado níveis séricos de sódio abaixo de 125 mmol/L, usualmente 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 (p. ex.: 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 ex.: diuréticos, drogas associadas à secreção inapropriada da secreção de ADH). Depois disso, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente 2 semanas e a seguir a 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 (veja **Reações adversas**), 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 ex.: 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 (veja **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, oxcarbazepina deve ser descontinuada gradualmente para minimizar o potencial de aumento na frequência das crises.

Gravidez e lactação

Dados sobre um limitado número de gestantes indicam que oxcarbazepina pode causar graves defeitos congênitos (por ex.: fenda palatina) quando administrada durante a gestação.



0227





227



Se ocorrer gravidez durante o tratamento com 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. Esses são particularmente importantes durante os três primeiros meses de gravidez. Doses efetivas mínimas devem ser oferecidas. Em mulheres em idade fértil, oxcarbazepina deve ser administrada como monoterapia, sempre que possível. Pacientes devem ser aconselhadas 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 em níveis de doses maternas tóxicas. Drogas antiepilépticas podem contribuir para a deficiência de ácido fólico, uma possível causa de contribuição às anormalidades fetais. Suplementação de ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez.

Distúrbios hematológicos causados por agentes antiepilépticos 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. A oxcarbazepina e seu metabólito ativo são excretados no leite materno. A relação de concentração leite materno/plasma foi de 0,5 para ambas as substâncias. Os efeitos da exposição do recém-nascido a oxcarbazepina por essa via não são conhecidos. Portanto, oxcarbazepina não deve ser administrada durante a amamentação.

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibição enzimática

A oxcarbazepina foi avaliada em microsomas 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 CYP2C19 (por ex.: fenobarbital, fenitoína). Em alguns pacientes tratados com oxcarbazepina e drogas metabolizadas via CYP2C19, uma redução das drogas co-administradas pode ser necessária. Em microsomas 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

A oxcarbazepina e MHD induzem *in vitro* e *in vivo*, os citocromos CYP3A4 e CYP3A5 responsáveis pelo metabolismo de antagonistas de diidropirodina cálcica, contraceptivos orais e DAEs (por ex.: carbamazepina) resultando em uma concentração plasmática reduzida destes fármacos (veja a seguir). *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 ex.: 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 CYP2B e 3A4. 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 C_{min} estão resumidos na tabela abaixo:

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 ex.: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) têm mostrado diminuir o nível plasmático de MHD (29-40%). Não foi observada auto-indução com oxcarbazepina.

Contraceptivos hormonais

A oxcarbazepina demonstrou ter uma influência nos 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 esses contraceptivos ineficazes (veja **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

A 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 evidência 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 (IMAOs). 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 da neurotoxicidade.

REAÇÕES ADVERSAS

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 significantes na experiência adversa de programas de pacientes e experiência pós-comercialização foram levados em consideração.

Frequência estimada:

Muito comum: ≥ 10%

Comum: ≥ 1% - < 10%

Ocasional: ≥ 0,1% - < 1%

Rara: ≥ 0,01% - < 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 e sonolência.

Comuns: agitação, amnésia, apatia, ataxia, concentração prejudicada, confusão, depressão, instabilidade emocional (por ex.: nervosismo), nistagmo e tremor.

Sistema cardiovascular

Muito rara: arritmia (por ex.: bloqueio atrioventricular).

Sistema digestivo

Muito comuns: náusea e vômito.

Comuns: constipação, diarreia 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 (veja também **Sistema nervoso central** para outros eventos adversos), distúrbio de visão (por ex.: visão borrada), vômito e náusea.

Pele e anexos

Comuns: acne, alopecia e *rash* (erupção).

Ocasional: urticária.

Muito raras: síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistêmico.

Órgãos dos sentidos

Muito comum: diplopia.

Comuns: vertigem, distúrbios de visão (por ex.: visão borrada).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Modo de administração

A oxcarbazepina pode ser administrada com ou sem alimentação.

Os comprimidos devem ser tomados com líquido.

As seguintes recomendações de dose são aplicáveis a todos os pacientes, na ausência de função renal comprometida (veja **Farmacocinética**). Não é necessária a monitoração do nível plasmático da droga.

Adultos

Monoterapia: a dose inicial deve ser de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. O efeito terapêutico satisfatório é observado com 600 a 2400 mg/dia. Se clinicamente indicada, 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, têm sido atingidos aumentos de até 2400 mg/dia durante 48 horas.

Terapia adjuvante: a dose inicial deve ser de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. Se clinicamente indicada, 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 antiepilépticas 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.

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 (veja **Farmacocinética**).

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com função renal comprometida (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min) a terapia com oxcarbazepina 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 (veja **Farmacodinâmica**). Aumento da dose em pacientes com insuficiência renal requer observação mais cuidadosa.

SUPERDOSE

Têm sido relatados casos isolados de superdose. A dose máxima ingerida foi aproximadamente 24000 mg. Todos os pacientes foram restabelecidos com tratamento sintomático. Os sintomas de superdose incluíram sonolência, tontura, náusea, vômito, hiperinesia, 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 - 32 anos de idade). As comparações dos *clearances* (deparações) de creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença foi em virtude das reduções relacionadas à idade no *clearance* (deparação) 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

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.
Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640
MS - 1.0181.0511

Medley.

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira



000206429



0227