

OXCARB (oxcarbazepina). **MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.**

INDICAÇÕES: É um antiepiléptico usado para tratar crises parciais (convulsões simples, complexas e secundariamente generalizadas) e generalizadas tônico-clônicas. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos antiepilépticos.

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade conhecida à oxcarbazepina ou a qualquer outro componente da formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: **Hipersensibilidade:** Reações de hipersensibilidade classe I (imediate) incluindo *rash*, pruridos, urticária, angioedema e relatos de anafilaxia foram reportados no período pós-comercialização. Casos de anafilaxia e angioedema envolvendo a laringe, glote, lábios e pálpebras foram relatados em pacientes após tomar a primeira dose ou as doses subsequentes. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, podem também ocorrer em pacientes sem história de hipersensibilidade à carbamazepina. Tais reações podem afetar a pele, fígado, sistemas circulatório e linfático ou outros órgãos, individual ou simultaneamente no contexto da reação sistêmica. Se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, OXCARB deve ser imediatamente descontinuado. **Efeitos dermatológicos:** Reações dermatológicas sérias associadas ao uso de oxcarbazepina, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e eritema multiforme, têm sido relatadas muito raramente. O tempo médio de início foi de 19 dias. Vários casos isolados de recorrência de reações sérias na pele provocados por oxcarbazepina foram relatados quando reiniciado o tratamento. **Farmacogenômica:** Há evidências crescentes de que os diferentes alelos de Antígenos de Histocompatibilidade Humano (HLA) possuem relação com as reações adversas cutâneas em pacientes predispostos. **Associação com HLA-B*1502:** O teste para a presença do alelo HLA-B*1502 deve ser considerado em pacientes com descendência de populações geneticamente de risco, antes de iniciar o tratamento com OXCARB. O uso de OXCARB deve ser evitado em pacientes testados com resultado positivo para o HLA-B*1502 a menos que os benefícios superem claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de SSJ/NET em pacientes chineses em uso de outros medicamentos antiepilépticos (AED) associados com SSJ/NET. **Associação com HLA-A*3101:** O Antígeno de Histocompatibilidade Humano (HLA)-A*3101 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas, como SSJ, NET, DRESS, AGEP e *rash* maculopapular. Não há dados suficientes que sustentem uma recomendação para realização do teste da presença do alelo HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com oxcarbazepina. Geralmente não é recomendada a triagem genética para nenhum dos usuários atuais de OXCARB, pois o risco de SSJ/NET, AGEP, DRESS e *rash* maculopapular ocorre nos primeiros meses de terapia, independentemente de o paciente ser portador de HLA-A*3101. **Limitação da triagem genética:** Os resultados da triagem genética nunca devem substituir a observação clínica apropriada e acompanhamento do paciente. **Informações para os profissionais de saúde:** Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 for realizado, "HLA-B*1502 genotipagem" de alta resolução é recomendado. O teste é positivo para um ou dois alelos HLA-B*1502 detectados e negativo se nenhum alelo HLAB*1502 é detectado. Da mesma forma, se o teste para a presença do alelo HLA-A*3101 é realizado, "HLA-A*3101 genotipagem" de alta resolução é recomendado. O teste é positivo para um ou dois alelos HLA-A*3101 detectados e negativo se nenhum alelo HLA-A*3101 é detectado. **Risco de agravamento de convulsões:** O risco de agravamento de convulsões foi relatado com oxcarbazepina. **Hiponatremia:** Têm sido observados 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. 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. 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. **Hipotireoidismo:** O hipotireoidismo é uma reação adversa muito rara da oxcarbazepina. É aconselhável realizar um teste de função da tireoide antes do início da terapia com OXCARB na faixa etária pediátrica, especialmente em crianças com dois anos ou menos. **Função hepática:** Casos muito raros de hepatite foram relatados, a maioria resolvidos favoravelmente. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática grave. **Função renal:** Em pacientes com a função renal prejudicada recomenda-se cautela durante o tratamento. **Efeitos hematológicos:** Relatos muito raros de agranulocitose, anemia aplásica e pancitopenia têm sido observados em pacientes tratados com oxcarbazepina durante o período pós-comercialização. **Ideação e comportamento suicida:** Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Portanto os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida, o tratamento adequado deve ser considerado. **Interação com contraceptivos hormonais:** Mulheres em idade fértil devem ser advertidas de que o uso concomitante de OXCARB e contraceptivos hormonais podem tornar os contraceptivos menos efetivos. **Álcool:** Deve-se ter cuidado ao se fazer uso de álcool em combinação ao tratamento com OXCARB, pois pode ocasionar um efeito sedativo aditivo. **Efeitos com a interrupção do tratamento:** Deve ser descontinuado gradualmente para minimizar o potencial de aumento na frequência das crises. **Gravidez:** Dados sobre um limitado número de gestantes indicam que oxcarbazepina pode causar graves defeitos congênitos quando administrada durante a gestação. As malformações congênitas mais frequentes observadas com a terapia com oxcarbazepina foram defeito do septo ventricular, defeito do septo atrioventricular, fenda palatina com lábio leporino, síndrome de Down, displasia de quadril, esclerose tuberosa e malformação congênita da orelha. Se, durante o tratamento com OXCARB, a paciente engravidar, ou se ela tiver planos de engravidar ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com OXCARB 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, OXCARB deve ser administrado 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. Durante a gravidez, um tratamento antiepiléptico eficaz não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e para o feto. Medicamentos antiepilépticos podem contribuir para a deficiência de ácido fólico, uma possível causa de contribuição às anormalidades fetais. A suplementação de ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. **Categoria de risco na gravidez C - não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Em crianças recém-nascidas:** 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. **Lactação:** A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) são excretados no leite materno. Portanto, não deve ser administrado durante a amamentação. **Fertilidade:** Não existem dados humanos sobre a fertilidade. **Dirigir veículos e operar máquinas:** Reações adversas, tais como tontura, sonolência, ataxia, diplopia, visão borrada, distúrbios visuais, hiponatremia e depressão do nível de consciência, foram relatados com oxcarbazepina. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** **Inibição enzimática:** surgiram interações quando altas doses de oxcarbazepina foram coadministradas com medicamentos que são metabolizados pela CYP2C19. Em alguns pacientes tratados com oxcarbazepina e medicamentos metabolizados via CYP2C19 uma redução da dose dos medicamentos coadministrados pode ser necessária. Em microssomos do fígado humano, a oxcarbazepina e o MHD tem pequena ou nenhuma capacidade de inibir as funções das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11. **Medicamentos antiepilépticos:** a administração de doses de oxcarbazepina maiores do que 1.200 mg/dia durante terapia adjuvante pode requerer uma diminuição na dose de fenitoína. 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%). **Contraceptivos hormonais:** a oxcarbazepina demonstrou ter uma influência nos dois componentes de um contraceptivo oral, etinilestradiol (EE) e levonorgestrel (LNG). **Antagonistas de cálcio:** após uma coadministração repetida de oxcarbazepina os valores da AUC de felodipino foram reduzidos em 28%. Entretanto, os níveis plasmáticos permaneceram na extensão da terapia recomendada. **Outras interações medicamentosas:** A cimetidina, a eritromicina e o dextropropoxifeno não tiveram efeito sobre a farmacocinética de MHD, enquanto viloxazina produziu mudanças mínimas no nível plasmático de MHD. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Os comprimidos devem ser tomados com líquido. É indicado para uso em

monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antiepilépticos. Em monoterapia e em terapia adjuvante, o tratamento deve ser iniciado com a dose clinicamente efetiva administrada em duas doses divididas e poderá ser aumentada dependendo da resposta clínica do paciente. Quando outros medicamentos antiepilépticos são substituídos por OXCARB, a dose dos medicamentos antiepilépticos concomitantes deve ser reduzida gradualmente com o início do tratamento com OXCARB. Na terapia adjuvante, como o total de medicamento antiepiléptico é aumentado, a dose de medicamentos concomitantes pode ser reduzida e/ou a dose de OXCARB pode ser aumentada mais lentamente. **Adultos:** a dose inicial habitual para adultos (incluindo pacientes idosos) é de 600 mg (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. Os efeitos terapêuticos satisfatórios são observados com 600 a 2.400 mg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de incrementos de 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada. A dose máxima pode atingir, em casos excepcionais, 4.200 mg por dia. **Pacientes pediátricos:** deve ser iniciado com a dose de 8-10 mg/kg/dia, divididos em duas doses. A dose alvo de manutenção na terapia adjuvante é de 30-46 mg/kg/dia e deve ser alcançada em mais de duas semanas. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de incrementos máximos de 10 mg/kg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial, para uma dose diária máxima de 60 mg/kg/dia. **Pacientes geriátricos:** Não são necessárias recomendações especiais da dose em pacientes idosos, porque as doses terapêuticas são ajustadas individualmente. Ajustes de dose são recomendados em pacientes idosos com insuficiência renal (*clearance* - depuração - da creatinina < 30 mL/min) e é necessária uma monitoração criteriosa dos níveis de sódio em pacientes com risco de hiponatremia. **Insuficiência hepática:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Em casos de insuficiência hepática grave, recomenda-se cautela na dosagem destes pacientes. **Insuficiência renal:** a terapia 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. **Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.** **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comumente relatadas são sonolência, dores de cabeça, tontura, diplopia, náusea, vômito e fadiga, ocorridas em mais de 10% dos pacientes. Em estudos clínicos, as reações adversas observadas foram geralmente leves a moderadas e de natureza transitória e ocorreram principalmente no início do tratamento. **Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático:** Incomum: leucopenia. Muito raras: depressão da medula óssea, anemia aplásica, agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia. **Distúrbios do sistema imunológico:** Muito raras: reações anafiláticas, hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade em múltiplos órgãos) caracterizada por erupção cutânea, febre. Outros órgãos ou sistemas podem ser afetados, tais como: sistemas circulatório e linfático (por ex.: eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia esplenomegalia), fígado (por ex.: hepatite, alterações nos testes de função hepática), músculos e articulações (por ex.: edema das juntas, mialgia articular), sistema nervoso (por ex.: encefalopatia hepática), rim (por ex.: insuficiência renal, nefrite intersticial, proteinúria), pulmões (por ex.: edema pulmonar, asma, broncoespasmos, doença pulmonar intersticial), dispnéia, angioedema. **Distúrbios endocrinológico:** Muito rara: hipotireoidismo. **Distúrbios nutricionais e metabólicos:** Comum: hiponatremia. Muito raras: hiponatremia associada a sinais e sintomas tais como convulsões, encefalopatia, nível de consciência prejudicado, confusão, distúrbios de visão, hipotireoidismo, vômito, náusea, deficiência de ácido fólico. **Distúrbios psiquiátricos:** Comuns: agitação, instabilidade emocional, confusão, depressão, apatia. **Distúrbios do sistema nervoso:** Muito comuns: sonolência, dor de cabeça, tontura. Comuns: ataxia, tremor, nistagmo, concentração prejudicada, amnésia. **Distúrbios da visão:** Muito comum: diplopia. Comuns: visão borrada, distúrbios visuais. **Distúrbios do ouvido e labirinto:** Comum: vertigem. **Distúrbios cardíacos:** Muito raras: bloqueio atrioventricular, arritmia. **Distúrbios vasculares:** Muito rara: hipertensão. **Distúrbios gastrintestinais:** Muito comuns: vômito, náusea. Comuns: diarreia, dor abdominal, constipação. Muito rara: aumento de pancreatite e/ou lipase e/ou amilase. **Distúrbios hepatobiliares:** Muito rara: hepatite. **Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos:** Comuns: *rash*, alopecia, acne. Incomum: Urticária. Muito raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme. **Distúrbios musculoesqueléticos, tecidos conjuntivos e ósseos:** Muito rara: lúpus eritematoso sistêmico. **Distúrbios gerais e condições do local de administração:** Muito comum: fadiga. Comum: astenia. **Laboratoriais:** Incomuns: enzimas hepáticas elevadas, fosfatase alcalina no sangue elevada. Muito raras: aumento da amilase, aumento da lipase. **Reações adversas de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida):** **Distúrbios nutricionais e metabólicos:** síndrome semelhante à secreção inapropriada de ADH, com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolaridade sérica (sangue), vômito, dor de cabeça, confusão ou outros sinais e sintomas neurológicos. **Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo:** erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos, exantema pustuloso agudo generalizado. **Lesões, envenenamento e complicações de procedimento:** queda. **Distúrbios do sistema nervoso:** distúrbios da fala (incluindo disartria); mais frequentes durante a titulação da dose de oxcarbazepina. **Distúrbios musculoesqueléticos do tecido conjuntivo e dos ossos:** houve relatos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes com tratamento a longo prazo. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Registro MS – 1.0497.1213

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade conhecida à oxcarbazepina ou a qualquer outro componente da formulação.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: o uso concomitante de OXCARB com contraceptivos hormonais pode tornar esses contraceptivos ineficazes. O álcool pode aumentar os efeitos sedativos de OXCARB.