oxcarbazepina

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Suspensão oral

60 mg/mL

Comprimido revestido

300 mg e 600 mg

oxcarbazepina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

Suspensão oral / comprimido revestido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Suspensão oral 60 mg/mL: embalagem contendo frasco de 100 mL + seringa dosadora
Comprimido revestido 300 mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos
Comprimido revestido 600 mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Comprimido revestido

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

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

Suspensão oral

Cada mL contém:
oxcarbazepina .....60 mg
Veículo: estearato de polioxil 40, propilenoglicol, celulose microcristalina, sacarina sódica, ácido sórbico, ácido ascórbico, aroma de tangerina, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, carmelose sódica e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A oxcarbazepina é indicada em adultos e crianças com mais de 1 mês de idade para o tratamento de:
• crises parciais (as quais envolvem os subtipos simples, complexos e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária) e;
• crises tônico-clônicas generalizadas.
A oxcarbazepina é indicada como um medicamento antiepiléptico de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante.
A oxcarbazepina pode substituir outros medicamentos antiepilépticos quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise (ver item “2. Resultados de eficácia”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um total de 10 estudos duplo-cegos, bem controlados, 2 como terapia adjuvante e 8 como monoterapia 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. [1-10] Todos os estudos comparativos também incluíram pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas. [5-8]
Dois estudos dose-controlados de substituição de monoterapia, nos quais os pacientes receberam uma variedade de medicamentos antiepilépticos que incluíram carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína e valproato, confirmaram eficácia quando esses medicamentos antiepilépticos foram substituídos por oxcarbazepina. [3,4] Dois estudos foram conduzidos em crianças (de 3 a 17 anos), um em terapia adjuvante *versus* placebo [10], e outro em uma comparação à monoterapia com fenitoína. [7]
A eficácia foi demonstrada com doses de 600 mg/dia a 2.400 mg/dia em todos os parâmetros de eficácia primária, os quais incluíram média ou porcentagem de mudança na frequência de crises a partir do basal em estudos adjuvantes e tempo para se obter critérios de exclusão pré-definidos ou a porcentagem de pacientes que preencheram os critérios de exclusão em estudos de monoterapia.
Um estudo de terapia adjuvante, proporcionalmente cego, em crianças (de 1 mês a 4 anos) com crises parciais inadequadamente controladas em um para dois medicamentos antiepilépticos concomitantes, foi conduzido comparando com duas doses de oxcarbazepina. A medida primária de efetividade foi entre um grupo de comparação da mudança absoluta no estudo da frequência de crise específica por 24 horas comparado com a frequência de crise no basal. Esta comparação foi estatisticamente significante em prol da oxacarbazepina 60 mg/kg/dia. [11-13]
Um estudo de monoterapia, proporcionalmente cego, em crianças (de 1 mês a 16 anos) com crises inadequadamente controladas ou com novas crises parciais, foi conduzido comparando duas doses de oxcarbazepina. A medida primária de efetividade foi entre um grupo de comparação do tempo para atingir o critério de exclusão o qual não foi estatisticamente significante. A maioria dos pacientes nos dois grupos de tratamento não experimentou crises confirmadas com vídeo EEG durante o estudo e completou os cinco dias de estudo. [11,13,14]
Demonstrou-se que a oxcarbazepina tem eficácia semelhante a outros medicamentos antiepilépticos de primeira linha (por ex.: ácido valproico, fenitoína e carbamazepina) [5-8], 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. [7]
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. [15]

Referências bibliográficas

1. Multicenter, double-blind, randomised placebo-controlled, 2-arm parallel trial of oxcarbazepine in inpatients with epilepsy undergoing evaluation for epilepsy surgery. Protocol 004 (OT/PS 2). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 17 Jun 97. Report amendment no. 1, 06 Jun 99, Part IV, Volume 19, Page No.225. [4]

2. Safety and efficacy of 1200 mg/day of oxcarbazepine monotherapy versus placebo in patients with recent-onset partial seizures. Protocol 025. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 21 May 98, Part IV, Volume 20, Page No.001. [5]
3. Safety and efficacy of high versus low dose oxcarbazepine monotherapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures. Protocol 026. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 19 May 98. Report amendment no. 1, 02 Mar 99, Part IV, Volume 21, Page No.001. [6]
4. Safety and efficacy of high- versus low-dose oxcarbazepine monotherapy in patients with inadequately controlled partial-onset seizures. Protocol 028. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 22 May 98, Part IV, Volume 23, Page No.105. [7]
5. GP 47680: Double-blind, between-patient comparison of efficacy and tolerability of flexible doses of Trileptal® and valproate as primary treatment (monotherapy) for newly diagnosed epilepsy in adults. Trial plan OT/F 01. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 4 Feb 97, Part IV, Volume 24, Page No.303. [8]
6. GP 47680: Double-blind, between-patient comparison of efficacy and tolerability of flexible doses of Trileptal® and phenytoin as primary treatment (monotherapy) for newly diagnosed epilepsy in adults. Trial plan OT/F 02. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 20 Dec 96, Part IV, Volume 26, Page No.001. [9]
7. GP 47680: Double-blind, between-patient comparison of efficacy and tolerability of flexible doses of Trileptal® and phenytoin as primary treatment (monotherapy) for newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. Trial plan OT/F 04. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 12 Sep 96, Part IV, Volume 27, Page No.077. [10]
8. Double-blind, multicenter trial in parallel-groups comparing the safety and efficacy of Trileptal® and TEGRETOL as monotherapy in patients with epilepsy. Protocol OT/E 25. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 1 Jun 98. Report amendment no.1, 06 Jun 99, Part IV, Volume 28, Page No.105. [11]
9. Multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled, 4-arm parallel group trial in patients with partial seizures with and without secondary generalisation on 1 to 3 concomitant antiepileptic drugs to investigate efficacy and tolerability of Trileptal® (dosages 600 / 1200 / 2400 mg/day and placebo). Protocol OT/PE 1. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 17 Jul 98, Part IV, Volume 11, Page No.081. [13]
10. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel, add-on trial of oxcarbazepine in children with inadequately-controlled partial seizures. Protocol 011. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 2 Jul 98. Report amendment, 12 Nov 98, Part IV, Volume 18, Page No.001. [14]
11. Clinical Overview in paediatric patients (age 1 month to <17 years) with partial seizures. Trileptal® (oxcarbazepine) – TRI476E Paediatric development (epilepsy). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Nov 04, Module 2, Volume 1, Section 2.5. [143]
12. TRI476E 2340: A multicenter, rater-blind, randomized, age-stratified, parallel-group study comparing two doses of oxcarbazepine as adjunctive therapy in pediatric patients with inadequately-controlled partial seizures. Study No: TRI476E 2340. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Oct 04 [145]
13. Summary of Clinical Efficacy in paediatric patients (age 1 month to <17 years) with partial seizures. Trileptal® (oxcarbazepine) – TRI476E paediatric development (epilepsy). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Nov 04. [148]
14. TRI476E 2339: A multicenter, rater-blind, randomized, age-stratified, parallel-group study comparing two doses of oxcarbazepine as monotherapy in pediatric patients with inadequately-controlled partial seizures. Study No: TRI476E 2339. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Sep 04. [149]
15. Efficacy and clinical utility of Oxcarbazepine in patients with generalised tonic-clonic seizures: A meta-analysis.Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 26 Aug 98, Part IV, Volume 30, Page No.337. [12]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Grupo farmacoterapêutico: antiepilépticos, código ATC: N03A F02.

Mecanismo de ação

A atividade farmacológica da oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (mono-hidroxi derivado) da oxcarbazepina (ver "Propriedades farmacocinéticas – Biotransformação/metabolismo").
Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e do 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 podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes. Não foram encontradas interações significantes com neurotransmissores cerebrais ou sítios receptores moduladores.

Propriedades farmacodinâmicas

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.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Após a administração oral de oxcarbazepina comprimido, a oxcarbazepina é completamente absorvida e extensivamente metabolizada em seu metabólito farmacologicamente ativo (10-mono-hidroxi derivado, MHD).
Após a administração de uma dose única de 600 mg de oxcarbazepina comprimidos em voluntários sadios do sexo masculino em jejum, o valor médio da $C_{máx}$ de MHD foi de 34 micromol/L com a média correspondendo a $t_{máx}$ de 4,5 horas.
Após a administração de uma dose única de 600 mg de oxcarbazepina suspensão oral em voluntários sadios em jejum do sexo masculino, o valor médio da $C_{máx}$ de MHD foi de 24,9 micromol/L, com a média correspondendo a $t_{máx}$ de 6 horas.
As formulações comprimidos e suspensão de oxcarbazepina são bioequivalentes desde que a média geométrica (intervalo de confiança de 90%) da dose única, da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio, e da AUC de MHD, estejam na faixa de 0,85 a 1,06.
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 efeito na proporção e extensão da absorção da oxcarbazepina, portanto, oxcarbazepina pode ser administrada com ou sem alimentação (ver item "8. Posologia e modo de usar").

- Distribuição

O volume aparente de distribuição do MHD é de 49 litros.

Aproximadamente 40% do MHD liga-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.

- Biotransformação/metabolismo
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-diidroxi, 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.

- Linearidade/não linearidade
Quando a oxcarbazepina é administrada duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) do MHD são alcançadas dentro de 2-3 dias. No *steady-state* (estado de equilíbrio) a farmacocinética do MHD é linear e demonstra uma proporcionalidade de dose na extensão de 300 a 2.400 mg/dia.

Populações especiais
- Insuficiência hepática
A farmacocinética e o metabolismo da oxcarbazepina e MHD foram avaliados 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 do MHD. A oxcarbazepina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

- Insuficiência renal
Há uma correlação linear entre o *clearance* (depuração) de creatinina e o *clearance* (depuração) renal do 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 até 19h com o dobro do aumento na AUC.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
O *clearance* (depuração) do MHD ajustado ao peso diminui quando a idade e o peso aumentam aproximando ao dos adultos. O *clearance* (depuração) médio ajustado ao peso em crianças de 1 mês a 4 anos de idade é 93% maior do que em adultos. Portanto, é esperado que a exposição ao MHD nestas crianças seja cerca da metade da que ocorre em adultos quando tratados com uma dose similar ajustada ao peso. O *clearance* (depuração) médio ajustado ao peso em crianças de 4 a 12 anos de idade é 43% maior do que em adultos. Portanto, espera-se que a exposição ao MHD nestas crianças seja cerca de dois terços da que ocorre em adultos quando tratados com uma dose similar ajustada ao peso.
Quando o peso aumenta, para pacientes acima de 13 anos de idade, espera-se que o *clearance* (depuração) de MHD ajustado ao peso seja o mesmo que o de adultos.

- Gravidez
Por causa de mudanças fisiológicas na gravidez, os níveis plasmáticos de MHD, podem diminuir gradualmente durante a gravidez (ver item "8. Posologia e modo de usar" e "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e precauções").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
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 dos *clearances* (depurações) de creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença foi em virtude das reduções relacionadas à idade no *clearance* (depuração) de creatinina. Não é necessária nenhuma recomendação especial de dose, porque as doses terapêuticas são individualmente ajustadas.

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

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

- Imunotoxicidade
Testes imunoestimulatórios em camundongos mostraram que o MHD (e a oxcarbazepina em menor extensão) pode induzir uma hipersensibilidade tardia.

- Mutagenicidade
A oxcarbazepina aumentou as frequências de mutação em um teste de Ames *in vitro*, na ausência de ativação metabólica de uma das cinco cepas bacterianas. A oxcarbazepina e o MHD produziram aumentos em aberrações cromossômicas e/ou poliploidia no ovário de hamster Chinês em um estudo *in vitro* na ausência de ativação metabólica.
O MHD foi negativo no teste de Ames, e nenhuma atividade mutagênica ou clastogênica foi encontrada tanto com a oxcarbazepina ou o MHD em células de hamster Chinês V79 *in vitro*. A oxcarbazepina e o MHD foram ambos negativos para efeitos clastogênicos ou aneugênicos (formação de micronúcleos) em um estudo *in vivo* de medula óssea de ratos.

- Carcinogenicidade
Nos estudos de carcinogenicidade, foram induzidos tumores hepáticos (ratos e camundongos) e tumores testiculares e nas células granulosas do trato genital feminino (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 aumento relacionado à dose na incidência de tumores de células granulosas do trato genital feminino (cérvix e vagina) foi notado em um estudo com MHD de carcinogenicidade em ratos. Esses efeitos ocorreram a níveis de exposição comparáveis com exposição clínica prevista. O mecanismo de desenvolvimento destes tumores não foi completamente elucidado, mas poderia estar relacionado ao aumento específico dos níveis de estradiol nos ratos.
A importância clínica desses tumores não está clara.

- Toxicidade reprodutiva
Para toxicidade reprodutiva, ver subitem "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e precauções".

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida à oxcarbazepina ou eslicarbazepina ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hipersensibilidade
Reações de hipersensibilidade classe I (imediata) 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 de oxcarbazepina. Se o paciente apresentar estas reações após tratamento com oxcarbazepina, o medicamento deve ser descontinuado e um tratamento alternativo iniciado.
Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados que aproximadamente 25-30% desses pacientes podem apresentar reações de hipersensibilidade com oxcarbazepina (ver item "9. Reações adversas").
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 (ver item "9. Reações adversas"). Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, oxcarbazepina deve ser imediatamente descontinuada.

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. Pacientes com reações dermatológicas sérias podem requerer hospitalização, pois estas condições podem ser de risco à vida e, muito raramente, fatais. Casos associados a oxcarbazepina ocorreram em adultos e crianças. 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. Caso o paciente tenha uma reação na pele associada ao uso de oxcarbazepina, deve-se considerar a descontinuação da oxcarbazepina e a prescrição de outro medicamento antiepiléptico.

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
Estudos retrospectivos em pacientes de origem Chinesa Han e Tailandesa encontraram uma forte correlação entre reações cutâneas SSJ/NET associadas com a carbamazepina e a presença nestes pacientes de alelos de Antígeno de Histocompatibilidade Humano (HLA)-B*1502. Como a estrutura química da oxcarbazepina é semelhante a da carbamazepina, há uma possibilidade de que os pacientes portadores do alelo HLA-B*1502 também tenham um risco aumentado de reações cutâneas SSJ/NET devido ao uso de oxcarbazepina.
A frequência do alelo HLA-B*1502 varia de 2 a 12% em populações de chineses Han, cerca de 8% em populações tailandesas, e acima de 15% nas populações das Filipinas e algumas populações da Malásia. Frequências de alelos até cerca de 2% e 6% foram relatadas na Coreia e na Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B*1502 é insignificante em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, povos indígenas das Américas, populações hispânicas e japonesas (<1%).
As frequências de alelos aqui listados representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que portam 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 sob risco é quase o dobro da frequência do alelo.
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 a oxcarbazepina (ver abaixo "Informações para os profissionais de saúde"). O uso de oxcarbazepina 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. Portanto, deve ser considerado evitar o uso de outros medicamentos associados com SSJ/NET em pacientes HLA-B*1502 positivos, quando terapias alternativas são igualmente efetivas. Não é recomendada triagem em pacientes de populações em que a prevalência do alelo HLA-B*1502 é baixa ou nos pacientes que já utilizam oxcarbazepina, pois o risco de SSJ/NET ocorre nos primeiros meses de tratamento, independentemente do paciente ser portador de HLA-B*1502.

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.
A frequência do alelo HLA-A*3101 varia amplamente entre as populações étnicas e a sua frequência é de cerca de 2 a 5% em populações europeias e cerca de 10% na população japonesa. A frequência deste alelo é estimada em menos de 5% na maioria das populações australianas, asiáticas, africanas e norte-americanas, com algumas exceções de 5 a 12%.
Frequência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos na 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% a 15% em outras etnias nativas dessas regiões.
As frequências de alelos aqui listados representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que portam 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 cromossomas (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.
Há dados que sugerem que o HLA-A*3101 está associado a um risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas por carbamazepina, incluindo SSJ, NET, erupção cutânea com eosinofilia (DRESS), ou pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP) menos grave 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 oxcarbazepina, pois o risco de SSJ/NET, AGEP, DRESS e *rash* maculopapular ocorre nos primeiros meses de terapia, independentemente do 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. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com oxcarbazepina não irão desenvolver SSJ/NET e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem desenvolver SSJ/NET. Da mesma forma, muitos pacientes positivos para HLA-A*3101 e tratados com oxcarbazepina não irão desenvolver SSJ, NET, DRESS, AGEP ou *rash* maculopapular e pacientes negativos para HLA-A*3101 de qualquer etnia podem desenvolver essas reações adversas cutâneas graves. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de, e morbidade destas reações adversas cutâneas graves, como a dose de AED, adesão ao tratamento, medicações concomitantes, comorbidades e nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

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. O risco de agravamento de convulsões é observado especialmente em crianças, mas também pode ocorrer em adultos. Em caso de agravamento de convulsões, a oxcarbazepina deve ser descontinuada.

Reações adversas cognitivas / neuropsiquiátricas

O uso de oxcarbazepina tem sido associado a reações adversas relacionadas ao SNC. Os mais significativos deles podem ser classificados em três categorias gerais: 1) sintomas cognitivos, incluindo lentidão psicomotora, dificuldade de concentração e problemas de fala ou linguagem; 2) sonolência ou fadiga; e 3) anormalidades de coordenação, incluindo ataxia e distúrbios da marcha. Os pacientes devem ser monitorados quanto a esses sinais e sintomas e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas até que tenham adquirido experiência suficiente com oxcarbazepina para avaliar se isso afeta adversamente sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. Pacientes adultos em um grande estudo de dose fixa, oxcarbazepina foi adicionado à terapia antiepiléptica existente (até três antiepilépticos concomitantes). Por protocolo, a dose dos AEDs concomitantes não pôde ser reduzida à medida que oxcarbazepina foi adicionada, a redução na dose de oxcarbazepina não foi permitida se desenvolvesse intolerância e os pacientes descontinuados se incapazes de tolerar suas doses de manutenção alvo mais altas. Neste estudo, 65% dos pacientes foram descontinuados porque não podiam tolerar a dose de 2400 mg / dia de oxcarbazepina em cima dos AEDs existentes. Os eventos adversos observados neste estudo foram principalmente relacionados ao SNC e o risco de descontinuação foi relacionado à dose. Neste estudo, 7,1% dos pacientes tratados com oxcarbazepina e 4% dos pacientes tratados com placebo apresentaram uma reação adversa cognitiva. O risco de descontinuação para esses eventos foi cerca de 6,5 vezes maior com oxcarbazepina do que com placebo. Além disso, 26% dos pacientes tratados com oxcarbazepina e 12% dos pacientes tratados com placebo apresentaram sonolência. O risco de descontinuação por sonolência foi cerca de 10 vezes maior com oxcarbazepina do que com placebo. Finalmente, 28,7% dos pacientes tratados com oxcarbazepina e 6,4% dos pacientes tratados com placebo apresentaram ataxia ou distúrbios da marcha. O risco de descontinuação desses eventos foi cerca de 7 vezes maior com oxcarbazepina do que com placebo. Em um único estudo de monoterapia controlado por placebo avaliando 2400 mg / dia de oxcarbazepina, nenhum paciente em nenhum dos grupos de tratamento interrompeu o tratamento duplo-cego devido a eventos adversos cognitivos, sonolência, ataxia ou distúrbio da marcha. Nos 2 ensaios de conversão controlada por dose para monoterapia comparando 2400 mg / dia e 300 mg / dia de oxcarbazepina, 1,1% dos pacientes no grupo de 2400 mg / dia interromperam o tratamento duplo-cego devido a sonolência ou reações adversas cognitivas em comparação com 0% no grupo de 300 mg / dia. Nesses ensaios, nenhum paciente foi descontinuado devido a ataxia ou distúrbios da marcha em nenhum dos grupos de tratamento. Pacientes pediátricos: Um estudo foi realizado em pacientes pediátricos (3 a 17 anos de idade) com convulsões parciais inadequadamente controladas nas quais oxcarbazepina foi adicionado à terapia antiepiléptica existente (até 2 AEDs concomitantes). Por protocolo, a dose de AEDs concomitantes não pôde ser reduzida à medida que oxcarbazepina foi adicionado.

A oxcarbazepina foi titulada para atingir uma dose-alvo variando de 30 mg / kg a 46 mg / kg (com base no peso corporal do paciente com doses fixas para faixas de peso predefinidas). Eventos adversos cognitivos ocorreram em 5,8% dos pacientes tratados com oxcarbazepina (o evento mais comum sendo o comprometimento da concentração, 4 de 138 pacientes) e em 3,1% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, 34,8% dos pacientes tratados com oxcarbazepina e 14,0% dos pacientes tratados com placebo apresentaram sonolência (nenhum paciente foi descontinuado devido a uma reação adversa cognitiva ou sonolência). Finalmente, 23,2% dos pacientes tratados com oxcarbazepina e 7,0% dos pacientes tratados com placebo apresentaram ataxia ou distúrbios da marcha. Dois (1,4%) pacientes tratados com oxcarbazepina e
1 (0,8%) paciente tratado com placebo foram descontinuados devido a ataxia ou distúrbios da marcha.

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos/hipersensibilidade a múltiplos órgãos
A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), também conhecida como hipersensibilidade de múltiplos órgãos, ocorreu com oxcarbazepina. Alguns desses eventos foram fatais ou com risco de vida. A DRESS tipicamente, embora não exclusivamente, apresenta-se com febre, erupção cutânea, linfadenopatia e/ou edema facial, em associação com envolvimento de outros sistemas de órgãos, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite que às vezes se assemelham a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente.
Esse distúrbio é variável em sua expressão, e outros sistemas de órgãos não observados aqui podem estar envolvidos. É importante observar que manifestações precoces de hipersensibilidade (por exemplo, febre, linfadenopatia) podem estar presentes, mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A oxcarbazepina deve ser descontinuada se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

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. 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 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 (por ex.: síndrome semelhante à secreção inapropriada de ADH) ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos depletores de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada 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 medicamentos depletores 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 (ver item "9. Reações adversas"), a medição dos níveis de sódio deve ser considerada. Outros pacientes podem ter sódio sérico avaliado por exames laboratoriais de rotina.
Todos os pacientes com insuficiência cardíaca e falência cardíaca secundária devem ter avaliações regulares de seu peso 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.
Pacientes com distúrbios preexistentes da condução (por ex.: bloqueio atrioventricular, arritmia) devem ser cuidadosamente acompanhados, pois a oxcarbazepina pode, muito raramente, conduzir a distúrbios na condução cardíaca.

Hipotireoidismo
O hipotireoidismo é uma reação adversa muito rara da oxcarbazepina. Considerando a importância dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento das crianças após o nascimento, é aconselhável realizar um teste de função da tireoide antes do início da terapia com a oxcarbazepina na faixa etária pediátrica, especialmente em crianças com dois anos ou menos.
A monitoração da função da tireoide é recomendada na faixa etária pediátrica durante o tratamento com oxcarbazepina.

Função hepática
Casos muito raros de hepatite foram relatados, a maioria resolvidos favoravelmente. No caso de suspeita de hepatite, deve ser considerada a descontinuação de oxcarbazepina. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática grave (ver itens "8. Posologia e modo de usar" e "3. Características farmacológicas").

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática no início do tratamento e avaliações periódicas da função hepática a critério do médico responsável pelo tratamento.

Função renal
Em pacientes com a função renal prejudicada (*clearance* - depuração - da creatinina inferior a 30 mL/min), recomenda-se cautela durante o tratamento com oxcarbazepina especialmente em relação à dose inicial e até a titulação da dose (ver itens "8. Posologia e modo de usar" e "3. Características farmacológicas"). O monitoramento do nível plasmático de MHD pode ser considerado.

Efeitos hematológicos
Relatos muito raros de agranulocitose, anemia aplástica e pancitopenia têm sido observados em pacientes tratados com oxcarbazepina durante o período pós-comercialização (ver item "9. Reações adversas"). No entanto, devido à incidência muito baixa destas condições e fatores duvidosos (por ex.: doença subjacente, medicação concomitante), a causalidade não pode ser estabelecida.
A descontinuação do medicamento deve ser considerada, se ocorrer qualquer evidência de depressão da medula óssea.

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 medicamentos antiepilépticos, 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 a sinais de ideação e comportamento suicida, 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.

Interações
- Contraceptivos hormonais
Mulheres em idade fértil devem ser advertidas de que o uso concomitante de oxcarbazepina e contraceptivos hormonais podem tornar os contraceptivos menos efetivos (ver item "6. Interações medicamentosas" e "Gravidez e lactação" neste item).
Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos não hormonais adicionais, quando estiver sob tratamento com oxcarbazepina.

Álcool
Deve-se ter cuidado ao se fazer uso de álcool em combinação ao tratamento com oxcarbazepina, pois pode ocasionar um efeito sedativo aditivo.

Efeitos com a interrupção do tratamento
Como com todos os medicamentos antiepilépticos, oxcarbazepina deve ser descontinuada gradualmente para minimizar o potencial de aumento na frequência das crises.

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo
- Gravidez
Resumo de risco
Filhos de mães epilépticas são conhecidos por serem mais propensos a distúrbios no desenvolvimento, inclusive malformações. As malformações congênitas frequentemente observadas com o uso da oxcarbazepina foram defeito do septo ventricular, defeito do septo atrioventricular, fenda palatina com lábio leporino, síndrome de Down, displasia de quadril (tanto unilateral quanto bilateral), esclerose tuberosa e malformação congênita da orelha. Com base em dados de um registro de gravidez na América do Norte e na EURAP (*European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*), a prevalência de malformações congênitas maiores, definida como uma anormalidade estrutural com importância cirúrgica, médica ou cosmética, diagnosticada com 12 semanas de nascimento foi de 2,2% (IC 95%

0,6 a 5,5%) e avaliada após 1 ano de nascimento foi de 3,0% (IC 95%: 1,4 a 5,4), respectivamente, entre mães expostas à monoterapia com oxcarbazepina no primeiro trimestre. Quando comparado com mulheres grávidas não expostas a quaisquer medicamentos antiepilépticos, o risco relativo (RR) de anomalia congênita em mulheres grávidas com a oxcarbazepina é (RR) de 1,6, IC 95% 0,46 a 5,7%. Dados sobre mulheres grávidas com epilepsia recebendo oxcarbazepina e fetos expostos à oxcarbazepina durante a gravidez permanecem inconclusivos. No entanto, o risco de potencial teratogenicidade e distúrbios do neurodesenvolvimento não pode ser completamente excluído.

Dados de um estudo epidemiológico sugerem um risco aumentado de bebês nascerem pequenos para a idade gestacional (potencialmente associado à restrição do crescimento fetal) em mulheres grávidas que recebem medicamentos antiepiléticos (incluindo oxcarbazepina) durante a gravidez, em comparação com mulheres grávidas com epilepsia não expostas a medicamentos antiepiléticos

Considerações clínicas
Considerando estas informações:
• se, durante o tratamento com oxcarbazepina, a paciente engravidar, ou se ela tiver planos de engravidar 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, sempre que possível, recomenda-se que a oxcarbazepina deve ser administrada como monoterapia, sempre que possível. O potencial para anormalidades congênitas na prole de mulheres tratadas com terapias combinadas é maior do que aquelas que receberam monoterapia;
• 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.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Monitoramento e prevenção
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.
Por causa de mudanças fisiológicas na gravidez, os níveis plasmáticos do metabólito ativo da oxcarbazepina, o 10-mono-hidroxi derivado (MHD), podem diminuir gradualmente durante a gravidez. É recomendado que a resposta clínica seja cuidadosamente monitorada em mulheres fazendo tratamento com oxcarbazepina durante a gravidez e a determinação de mudanças na concentração plasmática de MHD, deverá ser considerada para assegurar que o controle das convulsões seja mantido durante a gravidez (ver itens "8. Posologia e modo de usar" e "3. Características farmacológicas").
Os níveis de MHD pós-parto, também podem ser considerados para monitoração, especialmente em que a medicação tiver sido aumentada durante a gravidez.

Em crianças recém-nascidas
Distúrbios hematológicos causados por agentes antiepilépticos têm sido relatados. Por precaução, vitamina K_1 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.

Dados em animais
Estudos padrão de toxicidade reprodutiva em roedores e coelhos revelaram efeitos tais como aumento na incidência de mortalidade embrionária/fetal e/ou retardo no crescimento pré-natal e/ou pós-natal da prole para níveis de doses maternalmente tóxicas. Nesses houve um aumento nas malformações fetais em ratos em um dos oito estudos de toxicidade embrionária e fetal, que foram conduzidos tanto com oxcarbazepina como com MHD, e com doses que também causaram toxicidade materna. A evidência geral de todos os estudos com animais indicam que a oxcarbazepina tem menor potencial teratogênico em doses relevantes para humanos. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para excluir um efeito teratogênico da oxcarbazepina.

Lactação
Resumo de risco
A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) são excretados no leite materno. Dados limitados indicam que as concentrações plasmáticas de MHD em bebês amamentados correspondem a até 5% da concentração plasmática de MHD materna. Embora a exposição pareça ser baixa, não pode ser excluído um risco para o lactente. Portanto, a decisão de continuar a amamentação durante o uso de oxcarbazepina deve ser considerada com base no benefício da amamentação e no risco potencial de efeitos colaterais no lactente. Se amamentado, o bebê deve ser monitorado quanto a efeitos adversos, como sonolência e baixo ganho de peso.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Contracepção
Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo altamente eficaz (de preferência não hormonal; por exemplo, implantes intrauterinos) durante o tratamento com oxcarbazepina.
A oxcarbazepina pode resultar em uma falha do efeito terapêutico de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol e levonorgestrel (ver itens "5. Advertências e precauções" e "6. Interações medicamentosas").

Infertilidade
Não existem dados humanos sobre a fertilidade.
Em ratos, a fertilidade em ambos os sexos não foi afetada pela oxcarbazepina ou pelo MHD em doses orais de até 150 e 450 mg/kg/dia, respectivamente. No entanto, a interrupção da ciclicidade estral e diminuição do número de corpos lúteos, implantações e embriões vivos, foram observados em animais fêmeas com a dose mais elevada de MHD.

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 (ver item "9. Reações adversas"), especialmente no início do tratamento ou em ajustes de dose (mais frequentemente durante a fase de titulação). Os pacientes devem, portanto, ter o devido cuidado ao dirigir um veículo ou operar máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas especialmente no início do tratamento ou aumento da dose, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Para o comprimido:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo

Para a suspensão oral:
Contém sacarina sódica (edulcorante).

Atenção: Contém sorbitol em quantidade que pode causar efeito laxativo.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com oxcarbazepina devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. 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 outros fármacos. Os resultados demonstraram que a oxcarbazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo (o mono-hidroxi derivado, MHD) inibe a CYP2C19.
Portanto, surgiram interações quando altas doses de oxcarbazepina foram coadministradas com medicamentos que são metabolizados pela CYP2C19 (por ex.: fenobarbital, fenitoína). 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.

Indução enzimática
A oxcarbazepina e o MHD induzem *in vitro* e *in vivo*, os citocromos CYP3A4 e CYP3A5 responsáveis pelo metabolismo de antagonistas de di-hidropiridina cálcica, contraceptivos orais e medicamentos antiepilépticos (por ex.: carbamazepina) resultando em uma concentração plasmática reduzida destes fármacos (ver abaixo). Um decréscimo nas concentrações plasmáticas pode ser observado para outros medicamentos, principalmente os metabolizados pela CYP3A4 e CYP3A5, como os imunossupressores (por ex.: ciclosporina).
In vitro, a oxcarbazepina e o MHD são fracos indutores da UDP-glucuronil transferase. Portanto, *in vivo*, eles são improváveis de obter efeito sobre medicamentos que são eliminados principalmente por conjugação através das UDP-glucuronil transferase (por ex.: ácido valproico, lamotrigina). Mesmo em vista do fraco potencial de indução da oxcarbazepina e MHD, uma dose elevada de medicamentos concomitantemente usados que são metabolizados 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 e deve ser decidido por monitoramento clínico e/ou de nível plasmático.

Estudos de indução conduzidos com hepatócitos humanos confirmaram que a oxcarbazepina e o MHD são fracos indutores de isoenzimas das subfamílias CYP2B e 3A4. O potencial de indução da oxcarbazepina/MHD em outras isoenzimas CYP não é conhecido.

Medicamentos antiepilépticos e indutores de enzimas
O potencial de interações entre oxcarbazepina e outros medicamentos antiepilépticos foi avaliado em estudos clínicos. O efeito destas interações nas AUCs e C_{min} médias está resumido na Tabela 1:

Tabela 1 – Resumo das interações de medicamentos antiepilépticos com oxcarbazepina

Medicamento antiepiléptico coadministrado	Influência da oxcarbazepina na concentração do medicamento antiepiléptico	Influência do medicamento antiepiléptico 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 valproico	nenhuma influência	decréscimo de 0-18%
lamotrigina	nenhuma influência	nenhuma influência

In vivo, os níveis plasmáticos de fenitoína aumentaram para até 40% quando oxcarbazepina foi administrada em doses acima de 1.200 mg/dia. Portanto, a administração de doses de oxcarbazepina maiores do que 1.200 mg/dia durante terapia adjuvante pode requerer uma diminuição na dose de fenitoína (ver item "8. Posologia e modo de usar"). Entretanto, o aumento no nível de fenobarbital é pequeno (15%) quando administrado com oxcarbazepina.
Indutores fortes de enzimas citocromo P450 e/ou UGT (por ex.: rifampicina, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) têm mostrado diminuir o nível plasmático/sérico de MHD (29-49%).
Não foi observada autoindução 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. Portanto, o uso concomitante de oxcarbazepina com contraceptivos hormonais pode tornar esses contraceptivos ineficazes (ver "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e precauções").

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.
Por outro lado, verapamil produziu um decréscimo de 20% nos níveis plasmáticos de MHD. Esse decréscimo nos níveis plasmáticos de MHD não é considerado clinicamente relevante.

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 (cerca de 10% mais alto após coadministrações repetidas). Resultados com varfarina não mostraram evidência de interações com dose única nem com doses repetidas de oxcarbazepina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Suspensão oral: Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C); proteger da luz.
Comprimido revestido: Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C); proteger da umidade.

Prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após aberta, a suspensão oral é válida por 7 semanas.

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

Aspecto físico (suspensão oral): suspensão branca a levemente amarelada.
Aspecto físico (comprimido revestido): comprimido revestido amarelo, oblongo, sulcado em uma das faces e liso na outra, contendo núcleo creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de administração
Os comprimidos devem ser tomados com líquido.
A suspensão de oxcarbazepina deve ser bem agitada antes do uso e a dose a ser tomada deve ser medida logo após a agitação do líquido. A dose prescrita de suspensão oral deve ser retirada do frasco utilizando-se a seringa dosadora. A oxcarbazepina suspensão oral pode ser ingerida diretamente da seringa ou misturada em uma pequena quantidade de água, apenas antes da administração. Após cada uso, o frasco deve ser fechado e o lado externo da seringa deve ser limpo com pano seco e limpo.
A apresentação de oxcarbazepina suspensão oral é adequada para crianças jovens e outros pacientes que não podem engolir comprimidos ou quando a dose requerida não pode ser administrada por comprimidos.
A oxcarbazepina pode ser ingerida com ou sem alimentação (ver item "3. Características farmacológicas").

Posologia
A oxcarbazepina é indicada para uso em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antiepilépticos. Em monoterapia e em terapia adjuvante, o tratamento com oxcarbazepina deve ser iniciado com a dose clinicamente efetiva administrada em duas doses divididas (ver item "2. Resultados de eficácia"). A dose pode ser aumentada dependendo da resposta clínica do paciente.
Quando outros medicamentos antiepilépticos são substituídos pela oxcarbazepina, a dose dos medicamentos antiepilépticos concomitantes deve ser reduzida gradualmente com o início do tratamento com oxcarbazepina. Na terapia adjuvante, como o total de medicamento antiepiléptico é aumentado, a dose de medicamentos concomitantes pode ser reduzida e/ou a dose de oxcarbazepina pode ser aumentada mais lentamente (ver item "6. Interações medicamentosas"). A oxcarbazepina suspensão oral e a oxcarbazepina comprimidos revestidos são bioequivalentes e podem ser trocadas quando nas mesmas dosagens (ver item "3. Características farmacológicas").
A prescrição de oxcarbazepina suspensão oral deve ser dada em mililitros (vide a Tabela 2 de conversão que correlaciona a dose de miligramas em mililitros).

Tabela 2 – Conversão da dose de miligramas em mililitros

Dose em miligramas (mg)	Dose em mililitros (mL)
10 mg	0,2 mL
20 mg	0,3 mL
30 mg	**0,5 mL**
40 mg	0,7 mL
50 mg	0,8 mL
60 mg	**1,0 mL**
70 mg	1,2 mL
80 mg	1,3 mL
90 mg	**1,5 mL**
100 mg	1,7 mL
200 mg	3,3 mL
300 mg	**5,0 mL**

400 mg	6,7 mL
500 mg	8,3 mL
600 mg	**10,0 mL**
700 mg	11,7 mL
800 mg	13,3 mL
900 mg	**15,0 mL**
1.000 mg	16,7 mL

Monitoração terapêutica
O efeito terapêutico da oxcarbazepina é exercido principalmente através do metabólito ativo 10-mono-hidroxi (MHD) da oxcarbazepina (ver item "3. Característica farmacológicas").
A monitoração dos níveis plasmáticos da oxcarbazepina ou do MHD não é rotineiramente garantida. No entanto, a monitoração dos níveis plasmáticos do MHD pode ser considerada durante o tratamento com oxcarbazepina a fim de descartar o não *compliance*, ou em situações onde se espera uma alteração no *clearance* (depuração) do MHD, incluindo:
• alterações na função renal (ver "Insuficiência renal" no item "8. Posologia e modo de usar")
• gravidez (ver "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e precauções" e item "3. Características farmacológicas")
• uso concomitante de medicamentos indutores de enzimas hepáticas (ver item "6. Interações medicamentosas").
Se alguma destas situações se aplicar, a dose de oxcarbazepina pode ser ajustada (com base nos níveis plasmáticos medidos de 2 a 4 horas após a dose) para manter o pico plasmático do MHD em níveis < 35 mg/L.

População alvo geral
Adultos
Monoterapia e tratamento adjuvante
- Dose inicial recomendada
A dose inicial de oxcarbazepina deve ser de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses.

- **Dose de manutenção**
Os efeitos terapêuticos satisfatórios são observados com 600 a 2.400 mg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada para no máximo 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada.

- **Dose máxima recomendada**
No hospital, sob controle médico, são atingidos aumentos de até 2.400 mg/dia durante 48 horas.
Doses diárias acima de 2.400 mg/dia não foram sistematicamente estudadas em estudos clínicos.
Não exceda 1200 mg/dia para a apresentação de suspensão oral ou 2400 mg para a apresentação de comprimidos.

Populações especiais
Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
- Dose inicial recomendada
Na monoterapia e na terapia adjuvante, a oxcarbazepina deve ser iniciada com a dose de 8-10 mg/kg/dia, divididos em duas doses.

- Dose de manutenção
A dose alvo de manutenção de oxcarbazepina na terapia adjuvante é de 30-46 mg/kg/dia e deve ser alcançada em mais de duas semanas.
Em um estudo de terapia adjuvante em pacientes pediátricos (entre 3 a 17 anos), no qual a intenção foi atingir a dose alvo diária de 46 mg/kg/dia, a dose diária média foi 31 mg/kg/dia com a faixa de 6 a 51 mg/kg/dia. No estudo de terapia adjuvante em pacientes pediátricos (entre 1 mês e 4 anos de idade), no qual a intenção foi atingir a dose alvo diária de 60 mg/kg/dia, 56% dos pacientes atingiram a dose final de pelo menos 55 mg/kg/dia.

Dose máxima recomendada
Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada para no máximo 10 mg/kg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial, para uma dose diária máxima de 60 mg/kg/dia, para atingir a resposta clínica desejada (ver item "3. Características farmacológicas").

Efeito do ajuste de peso no *clearance* (depuração) do MHD na dosagem pediátrica
Sob monoterapia e terapia adjuvante, quando normalizada pelo peso corpóreo, o *clearance* (depuração) aparente (L/h/kg) do MHD (metabólito ativo da oxcarbazepina) diminui com a idade de tal maneira que crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade podem requerer o dobro da dose de oxcarbazepina por peso corpóreo em relação aos adultos; e crianças entre 4 a 12 anos de idade podem requerer uma dose 50% maior de oxcarbazepina por peso corpóreo em relação aos adultos (ver item "3. Características farmacológicas").

Efeito de medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos concomitantes sobre a dosagem pediátrica
Para crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade, a influência da indução enzimática dos medicamentos antiepilépticos sobre o seu *clearance* (depuração) aparente normalizado pelo peso apresentou-se maior em relação a crianças mais velhas. Para crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade, pode ser recomendado uma dose de oxcarbazepina por peso corpóreo aproximadamente 60% maior na terapia adjuvante sobre medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos em relação à monoterapia e terapia adjuvante com medicamentos antiepilépticos não indutores enzimáticos. Para crianças mais velhas sob tratamento com medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos, pode ser requerida uma dose por peso corpóreo apenas levemente maior do que suas contrapartes na monoterapia.
A oxcarbazepina não foi avaliada em estudos clínicos controlados em crianças com menos de 1 mês de idade.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)
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) (ver informações a seguir sobre dosagem na insuficiência renal).
É necessária uma monitoração criteriosa dos níveis de sódio em pacientes com risco de hiponatremia (ver item "5. Advertências e precauções").

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, portanto, recomenda-se cautela na dosagem destes pacientes (ver itens "3. Características farmacológicas" e "5. Advertências e precauções").

Insuficiência renal
Em pacientes com função renal comprometida (*clearance* - depuração - de creatinina < 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 (ver itens "3. Características farmacológicas" e "5. Advertências e precauções").

A oxcarbazepina comprimido não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
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 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 relacionados à avaliação da oxacarbazepina. Adicionalmente, relatórios clinicamente significantes na experiência adversa de programas de pacientes e experiência pós-comercialização foram levados em consideração.

Tabela resumo das reações adversas dos estudos clínicos
As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 3) estão listadas de acordo com o sistema de classificação de órgão MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em 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 baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comuns (≥ 1/10); comuns (≥ 1/100, < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000, < 1/100); raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

Tabela 3 – Reações adversas de ensaios clínicos

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Incomum	Leucopenia
Muito raras	Trombocitopenia
Raras	Depressão da medula óssea, anemia aplástica, agranulocitose, pancitopenia, neutropenia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raras	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 artralgia), sistema nervoso (por ex.: encefalopatia hepática), rim (por ex.: insuficiência renal, nefrite intersticial, proteinúria), pulmões (por ex.: edema pulmonar, asma, broncoespasmos, doença pulmonar instersticial), dispneia, angioedema.
Raras	Reações anafiláticas
Distúrbios endocrinológico	
Comum	Aumento de peso
Incomum	Hipotireoidismo
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Comum	Hiponatremia.
Muito raras	Hiponatremia* associada a sinais e sintomas tais como convulsões, encefalopatia, nível de consciência prejudicado, confusão (ver também "Distúrbios do sistema nervoso" para outros eventos adversos), distúrbios de visão (por ex.: visão borrada), hipotireoidismo, vômito, náusea, deficiência de ácido fólico.
Distúrbios psiquiátricos	
Comuns	Agitação (por ex.: nervosismo), 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.
Rara	Diminuição de T4
Muito raras	Aumento da amilase, aumento da lipase.

*Hiponatremia clinicamente significante (sódio < 125 mmol/L) pode ocorrer muito raramente durante o uso de oxcarbazepina. Isso geralmente ocorre durante os primeiros 3 meses de tratamento com oxcarbazepina, apesar de existirem pacientes que tiveram sódio sérico < 125 mmol/L pela primeira vez depois de mais de 1 ano do início da terapia (ver item "5. Advertências e precauções").

Em estudos clínicos em crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade, a reação adversa mais comumente relatada foi sonolência ocorrida em aproximadamente 11% dos pacientes. As reações adversas ocorridas com incidência ≥ 1% e < 10% (comum) foram: ataxia, irritabilidade, vômito, letargia, fadiga, nistagmo, tremor, diminuição do apetite e aumento do ácido úrico sanguíneo.

Reações adversas de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida):
As seguintes reações adversas são provenientes de experiência pós-comercialização de oxcarbazepina por meio de relatos espontâneos e de casos oriundos da literatura. Por estas reações serem reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência, que é então, categorizada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classificação de órgão MedDRA. No qual, em cada sistema de órgão as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

- 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 com oxcarbazepina. O mecanismo com o qual a oxcarbazepina afeta o metabolismo ósseo não foi identificado.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Têm sido relatados casos isolados de superdose. A dose máxima ingerida foi aproximadamente 48.000 mg.

Sinais e sintomas
- Eletrólito e condições de equilíbrio de fluidos: hiponatremia;
- Distúrbios oculares: diplopia, miose, visão borrada;
- Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, hipercinesia;
- Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga;
- Laboratoriais: depressão respiratória, prolongamento do intervalo QTc;
- Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, tontura, ataxia, nistagmo, tremor, distúrbios de coordenação (coordenação anormal), convulsões, dor de cabeça, coma, perda de consciência, discinesia;
- Distúrbios psiquiátricos: agressão, agitação, estado de confusão;
- Distúrbios vasculares: hipotensão;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia.

Conduta
Não há antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte, caso seja apropriado. Deve ser considerada a remoção do medicamento por lavagem gástrica e/ou inativação pela administração de carvão ativado.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro: 1.0497.1421

Para suspensão oral:

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Produzido por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Brasília – DF
Indústria Brasileira

Para comprimido:
Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Produzido por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Brasília – DF
Indústria Brasileira

Ou

Produzido por:
ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA.
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/09/2026.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/2026	Gerado no momento do protocolo	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido 300 mg CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 Comprimido revestido 600 mg CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10
16/07/2026	0703055/26-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Suspensão oral 60 mg/mL CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS Comprimido revestido 300 mg CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 CT BL AL PLAS PVC

							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		TRANS X 20 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 Comprimido revestido 600 mg CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10
12/05/2025	0640580/25-4	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	Suspensão oral 60 MG/ML CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS Comprimido revestido 300 MG CT BL AL PLAS TRANS X 10 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 60 Comprimido revestido 600 MG CT BL AL PLAS TRANS X 60 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 10
12/05/2025	0640580/25-4	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Suspensão oral 60 MG/ML CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS Comprimido revestido

		Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG CT BL AL PLAS TRANS X 10 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 60 Comprimido revestido 600 MG CT BL AL PLAS TRANS X 60 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 10
13/01/2025	0044948/25-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Suspensão oral 60 MG/ML CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
			05/10/2023	1059849/23-9	0506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	14/10/2024	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido revestido 300 MG CT BL AL PLAS TRANS X 10 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 60 Comprimido revestido 600 MG CT BL AL PLAS TRANS X 60

							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 10
05/06/2024	0752265/24-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Suspensão oral - 60 mg/mL CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	Comprimido revestido - 300 mg CT BL AL PLAS TRANS X 10 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 60 Comprimido revestido -

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		600 mg CT BL AL PLAS TRANS X 10 CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30 CT BL AL PLAS TRANS X 60
28/10/2022	4880729/22-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/10/2022	4812341/22-2	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	N/A	- DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido 300 mg
02/2022	0578923/22-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido 300 mg e 600 mg Suspensão oral 60 mg/mL
28/01/2022	0356759/22-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- COMPOSIÇÃO	VP VPS	Suspensão oral 60 mg/mL
08/10/2021	3978642/21-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Comprimido revestido 300 mg e 600 mg Suspensão oral 60 mg/mL

21/04/2021	1525425/21-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- ATUALIZAÇÃO DE SAC - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido 300 mg Suspensão oral 60 mg/mL
			09/04/2021	1358720/21-0	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE		- ATUALIZAÇÃO DE SAC - 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido 600 mg
21/01/2021	0270697/21-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Comprimido revestido 300 mg e 600 mg
26/07/2019	1346538194	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/05/2019	0442943/19-5	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	N/A	- DIZERES LEGAIS - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido 600 mg
31/10/2018	1048250/18-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/03/2018	0233823/18-8	10488 – GENÉRICO - Registro de medicamento – CLONE	28/05/2018	- RESSUBMISSÃO	VP VPS	Suspensão oral 60 mg/mL Comprimido revestido 300 mg e 600 mg

27/06/2018	0513393/18-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/03/2018	0233823/18-8	10488 – GENÉRICO - Registro de medicamento – CLONE	28/05/2018	- VERSÃO INICIAL	VP VPS	Suspensão oral 60 mg/mL Comprimido revestido 300 mg e 600 mg