

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zigabal 300 mg Comprimidos
Zigabal 600 mg Comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Zigabal contém 300 mg ou 600 mg de oxcarbazepina, como substância ativa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zigabal está indicado no tratamento de crises epiléticas parciais com ou sem crises tónico-clónicas generalizadas secundariamente.

Zigabal está indicado para utilização em monoterapia ou terapia adjuvante em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais.

Zigabal está indicado na nevralgia do trigémeo.

4.2 Posologia e modo de administração

Em monoterapia e terapia adjuvante, o tratamento com oxcarbazepina deve ser iniciado com uma dose clinicamente eficaz administrada em duas tomas. A dose pode ser aumentada de acordo com a resposta clínica do doente. Quando outros fármacos antiepiléticos (AEs) são substituídos por Zigabal, a dose do(s) fármaco(s) AE(s) concomitante(s) deve ser gradualmente reduzida no início da terapia com Zigabal. Na terapia adjuvante, como a carga de fármaco antiepilético total do doente é aumentada, poderá ser necessário reduzir a dose do(s) fármaco(s) AE(s) concomitantes(s) e/ou aumentar mais lentamente a dose de Zigabal.

Zigabal pode ser tomado com ou sem alimentos.

As seguintes recomendações de dosagem aplicam-se a todos os doentes, na ausência de insuficiência da função renal (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Não é necessário monitorizar os níveis plasmáticos do fármaco para otimizar a terapia com oxcarbazepina.

Adultos

Monoterapia

Zigabal deve ser iniciado numa dose de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) administrada em 2 doses divididas. Se clinicamente indicado, a dose poderá ser aumentada num máximo de 600 mg/dia em intervalos semanais a partir da dose inicial de forma a atingir a resposta clínica desejada. São observados efeitos terapêuticos com doses entre 600 mg/dia e 2400 mg/dia.

Ensaio controlado em monoterapia em doentes não tratados com fármacos AEs mostraram que 1200 mg/dia é uma dose eficaz: no entanto, uma dose de 2400 mg/dia mostrou ser eficaz em doentes refratários que mudaram de outros fármacos AEs para oxcarbazepina em monoterapia.

Num ambiente hospitalar controlado, foram alcançados aumentos de dose até 2400 mg/dia durante 48 horas.

Terapia adjuvante

Zigabal deve ser iniciado com uma dose de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) administrada em 2 doses divididas. Se clinicamente indicado, a dose poderá ser aumentada num máximo de incrementos de 600 mg/dia em intervalos semanais a partir da dose inicial de forma a atingir a resposta clínica desejada. São observados efeitos terapêuticos com doses entre 600 mg/dia e 2400 mg/dia.

Doses diárias de 600 a 2400 mg/dia demonstraram ser eficazes num ensaio controlado em terapia adjuvante, apesar de a maioria dos doentes não tolerar a dose de 2400 mg/dia sem redução dos fármacos AEs concomitantes, principalmente devido a efeitos adversos relacionados com o SNC.

Doses diárias acima de 2400 mg/dia não foram estudadas sistematicamente em ensaios clínicos.

Idosos

Recomenda-se o ajustamento da dose nos idosos com função renal comprometida (ver “Doentes com insuficiência renal”). Para doentes em risco de hiponatremia ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”.

Crianças

Em monoterapia e terapia adjuvante, a oxcarbazepina deve ser iniciada com uma dose de 8-10 mg/kg/dia administrada em 2 doses divididas. Em terapia adjuvante foram observados efeitos terapêuticos com uma dose de manutenção média de 30 mg/kg/dia. Se clinicamente indicado, a dose poderá ser aumentada num máximo de incrementos de 10 mg/kg/dia em intervalos semanais a partir da dose inicial, até uma dose máxima de 46 mg/kg/dia, de forma a atingir a resposta clínica desejada (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Zigabal é recomendado para utilização em crianças de 6 anos de idade ou mais. A segurança foi avaliada em crianças a partir dos 2 anos de idade.

Todas as recomendações posológicas acima indicadas se baseiam nas doses estudadas nos ensaios clínicos para todos os grupos etários. No entanto, podem ser consideradas doses iniciais mais baixas quando apropriado.

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. A oxcarbazepina não foi estudada em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 5.2

Propriedades farmacocinéticas).

Doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência da função renal (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) a terapia deve ser iniciada com metade da dose habitual inicial (300 mg) e aumentada, em intervalos de pelo menos uma semana, de forma a atingir a resposta clínica desejada (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

O escalonamento de doses em doentes insuficientes renais pode necessitar de observação mais cuidadosa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que em aproximadamente 25-30% dos casos poderão também apresentar reações de hipersensibilidade (por exemplo reações cutâneas graves) com Zigabal.

Podem também ocorrer reações de hipersensibilidade em doentes sem antecedentes de hipersensibilidade à carbamazepina. Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis) a oxcarbazepina deve ser imediatamente retirada.

Foram observados níveis séricos de sódio inferiores a 125 mmol/l, normalmente assintomáticos e que não requerem ajustamento da terapia, em até 2,7% dos doentes tratados com oxcarbazepina. A experiência dos ensaios clínicos mostra que os níveis séricos de sódio voltaram ao normal quando a posologia foi reduzida, interrompida ou o doente foi tratado conservadoramente (por ex: restrição da ingestão de fluidos). Em doentes com problemas renais pré-existentes associados a níveis de sódio baixos ou em doentes tratados concomitantemente com fármacos que baixem os níveis de sódio (por ex. diuréticos, desmopressina) assim como fármacos AINEs (por ex. indometacina), os níveis séricos de sódio devem ser determinados após cerca de duas semanas e depois em intervalos mensais durante os três primeiros meses de terapia ou de acordo com a necessidade clínica. Estes fatores de risco poderão aplicar-se especialmente aos doentes idosos. Para doentes medicados com oxcarbazepina quando iniciam fármacos que baixam os níveis de sódio, deve ser seguida a mesma abordagem para as determinações do sódio. Em geral, se ocorrerem sintomas clínicos sugestivos de hiponatremia durante a terapia com Oxcarbazepina (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis) poderá ser considerada a determinação do sódio sérico. Outros doentes poderão ter o sódio sérico avaliado nas suas análises laboratoriais de rotina.

Todos os doentes com insuficiência cardíaca e falência cardíaca secundária devem determinar regularmente o peso para determinar a ocorrência de retenção de fluidos. Em caso de retenção de fluidos ou agravamento do problema cardíaco, o sódio sérico deve ser determinado. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma importante contramedida.

Apesar de os ensaios clínicos não evidenciarem que a oxcarbazepina esteja associada com insuficiência da condução cardíaca, teoricamente, doentes com perturbações de condução pré-existentes (por ex. bloqueio AV, arritmia) devem ser cuidadosamente seguidos.

Foram relatados casos muito raros de hepatite que, na maioria dos casos, se resolveram favoravelmente. Quando se suspeita de um efeito hepático, a função hepática deve ser avaliada e deve ser considerada a interrupção da oxcarbazepina.

As doentes do sexo feminino em idade fértil devem ser advertidas de que a utilização simultânea de oxcarbazepina com contraceptivos hormonais poderá tornar este tipo de contraceptivos ineficaz (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação). Recomenda-se a utilização de formas adicionais de contraceção não hormonais durante a utilização de Zigabal.

Deve-se ter cuidado se se tomar álcool durante a terapia com Zigabal devido a um possível efeito sedativo aditivo.

Tal como com todos os fármacos antiepiléticos, Zigabal deve ser retirado gradualmente de forma a minimizar o potencial aumento de frequência de crises epiléticas.

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para a Oxcarbazepina.

Os doentes devem ser monitorizados quando aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma reação adversa (com frequência "desconhecida", ver secção 4.8) da oxcarbazepina. Considerando a importância das hormonas tiroideias no desenvolvimento das crianças após o nascimento, recomenda-se a monitorização da função tiroideia nos doentes pediátricos durante a terapêutica com oxcarbazepina.

Função renal

Em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) recomenda-se precaução durante o tratamento com oxcarbazepina especialmente no que se refere à dose de carga e aumento da titulação da dose.

Risco de agravamento de crise epilética

O risco de agravamento de crise epilética foi notificado com oxcarbazepina. O risco de agravamento de crise epilética observa-se principalmente em crianças mas também pode ocorrer em adultos. No caso de agravamento de crise epilética, a oxcarbazepina deve ser descontinuada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibição enzimática

A Oxcarbazepina foi avaliada em microssomas hepáticos humanos com o objetivo de determinar a sua capacidade de inibir as principais enzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo de outros fármacos. Os resultados demonstram que a oxcarbazepina e o seu metabolito farmacologicamente ativo (derivado monohidroxi, DMH) inibem a CYP2C19. Assim,

poderão surgir interações quando se coadministram doses elevadas de oxcarbazepina com fármacos que são metabolizados pela CYP2C19 (por ex. fenobarbital, fenitoína, ver abaixo). Em alguns doentes tratados com oxcarbazepina e fármacos metabolizados via CYP2C19 poderá ser necessária uma redução dos fármacos coadministrados. Em microsomas hepáticos humanos, a oxcarbazepina e o DMH têm pouca ou nenhuma capacidade para atuar como inibidores das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11.

Indução enzimática

A oxcarbazepina e o DMH induzem *in vitro* e *in vivo*, os citocromos CYP3A4 e CYP3A5 responsáveis pelo metabolismo dos antagonistas do cálcio dihidropiridínicos, contraceptivos orais e fármacos antiepiléticos (p. ex. carbamazepina) o que resulta em concentrações plasmáticas mais baixas destes medicamentos (ver abaixo).

In vitro, o DMH é um fraco indutor da UDP-glucoronil transferase e, assim, é improvável que *in vivo* tenha efeito em fármacos que são eliminados principalmente por conjugação através de UDP-glucoronil transferases (por ex. ácido valpróico, lamotrigina). Mesmo considerando o fraco potencial de indução da oxcarbazepina e do DMH, poderá ser necessária uma dose maior dos fármacos usados concomitantemente que são metabolizados via CYP3A4 ou por conjugação (UDPGT). Em caso de interrupção da terapia com Ziganal, poderá ser necessária uma redução da dose da medicação concomitante.

Estudos de indução realizados com hepatócitos humanos confirmaram a oxcarbazepina e o DMH como fracos indutores das isoenzimas da subfamília 2B e 3A4CYP. O potencial de indução da oxcarbazepina/ DMH nas outras isoenzimas CYP não é conhecido.

Fármacos antiepiléticos

Nos estudos clínicos foram avaliadas as potenciais interações entre oxcarbazepina e outros fármacos antiepiléticos (AEs). O efeito destas interações nas AUCs e C_{min} médias está resumido na tabela seguinte.

Fármaco AE coadministrado	Influência da oxcarbazepina na concentração do fármaco AE	Influência do fármaco AE na concentração do DMH
Carbamazepina	0-22% de diminuição (30% de aumento de carbamazepina-epóxido)	40% de diminuição
Clobazan	Não estudada	Sem influência
Felbamato	Não estudada	Sem influência
Fenobarbital	14-15% de aumento	30-31% de diminuição
Fenitoína	0-40% de aumento	29-35% de diminuição
Ácido valpróico	Sem influência	0-18% de diminuição

In vivo, os níveis plasmáticos de fenitoína aumentaram em até 40% quando a oxcarbazepina foi administrada em doses acima de 1200 mg/dia. Assim, quando se utilizam doses de oxcarbazepina maiores que 1200 mg/dia durante a terapia a adjuvante, poderá ser necessário diminuir a dose de fenitoína. No entanto, o aumento do nível de fenobarbital é pequeno (15%) quando administrada com oxcarbazepina.

Fortes indutores das enzimas do citocromo P450 (i.e. carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) demonstraram diminuir os níveis plasmáticos do DMH (29-40%).

Não foi observada autoindução com oxcarbazepina.

Contraceptivos hormonais

A oxcarbazepina demonstrou ter influência nos dois componentes, etinilestradiol (EE) e levonorgestrel (LNG), de um contraceptivo oral. Os valores de AUC médios de EE e LNG diminuíram em 48-52% e 32-52% respectivamente. Não foram realizados estudos com outros contraceptivos orais ou implantáveis. Assim, a utilização simultânea de oxcarbazepina com contraceptivos hormonais pode tornar estes contraceptivos ineficazes (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Antagonistas do cálcio

Após a coadministração repetida de oxcarbazepina, os valores de AUC da felodipina baixaram em 28%. No entanto, os níveis plasmáticos permaneceram no intervalo terapêutico recomendado.

Por outro lado, o verapamil causou uma diminuição de 20% dos níveis plasmáticos do DMH (cerca de 10% mais elevados após a coadministração repetida). Os resultados com varfarina não evidenciaram interação quer com doses únicas quer com doses repetidas de oxcarbazepina.

Teoricamente (relação estrutural com os antidepressivos tricíclicos) não se recomenda a utilização de oxcarbazepina com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Nos ensaios clínicos foram incluídos doentes medicados com antidepressivos tricíclicos e não foram observadas interações clinicamente significativas.

A associação de lítio e oxcarbazepina pode provocar neurotoxicidade aumentada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Todas as mulheres em idade fértil (com possibilidade de engravidar) deverão receber aconselhamento médico especializado antes de iniciarem o tratamento, devido ao aumento do risco de malformações congénitas.

O tratamento com medicamentos antiepiléticos deverá ser reavaliado sempre que a mulher pretenda engravidar.

O risco de malformações congénitas é 2 a 3 vezes maior nos descendentes de grávidas medicadas com antiepiléticos. As malformações mais frequentes são dos lábios e cavidade oral, aparelho cardiovascular e tubo neural.

O tratamento com vários medicamentos antiepiléticos (politerapia) poderá estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente ao tratamento com um único medicamento (monoterapia). Sempre que possível deverá ser utilizado um regime de medicamento único (monoterapia).

O tratamento com antiepiléticos não deverá ser interrompido subitamente uma vez que pode aumentar o risco de crises epiléticas com consequências graves para a mãe e/ou para o feto.

Amamentação

A oxcarbazepina e o seu metabolito ativo (DMH) são excretados no leite materno humano. A razão entre a concentração no leite e no plasma foi de 0,5 tanto para a oxcarbazepina como para o

DMH. Os efeitos no lactente exposto à oxcarbazepina por esta via são desconhecidos. Assim, a oxcarbazepina não deve ser usada durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dado que a maior parte dos efeitos indesejáveis envolve o Sistema Nervoso Central, Zigabal poderá, eventualmente, interferir na capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de efeitos indesejáveis por sistema corporal é baseado nos Efeitos Adversos dos ensaios clínicos avaliados como estando relacionados com a oxcarbazepina. Para além disso, foram considerados relatos clinicamente significativos sobre experiências adversas dos programas de uso individualizado e da experiência pós-comercialização.

Os efeitos adversos são apresentados por ordem de crescente da gravidade dentro de cada classe de frequência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequente ($\geq 10\%$): fadiga

Frequente ($\geq 1\%$): astenia

Muito raro ($\leq 0,01\%$): angioedema, perturbações de hipersensibilidade multi-órgão (caracterizadas por situações como erupção cutânea, febre, linfadenopatia, testes de função hepática anormais, eosinofilia, artralgia)

Doenças do sistema nervoso

Muito frequente ($\geq 10\%$): tonturas, cefaleia, sonolência

Frequente ($\geq 1\%$): agitação, amnésia, apatia, ataxia, alteração da concentração, confusão, depressão, instabilidade emocional (por ex. nervosismo), nistagmo, tremor.

Desconhecido: alterações do discurso (incluindo disartria); mais frequente durante o aumento da dose na titulação da oxcarbazepina.

Cardiopatias

Muito raro ($\leq 0,01\%$): arritmia (por ex. bloqueio AV)

Doenças gastrointestinais

Muito frequente ($\geq 10\%$): náuseas, vômitos

Frequente ($\geq 1\%$): obstipação, diarreia, dor abdominal.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequente ($\geq 0,1\%$): leucopenia

Muito raro ($\leq 0,01\%$): trombocitopenia

Afeções hepatobiliares

Pouco frequente ($\geq 0,1\%$): aumento das transaminases e/ou fosfatase alcalina

Muito raro ($\leq 0,01\%$): hepatite

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequente ($\geq 1\%$): hiponatremia

Muito raro ($\leq 0,01\%$): hiponatremia associada a sinais e sintomas tais como crises, confusão,

alteração da consciência, encefalopatia (ver também Sistema Nervoso Central para mais efeitos indesejáveis), perturbação da visão (por ex. visão desfocada), vômitos e náuseas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente ($\geq 1\%$): acne, alopecia, erupção cutânea

Pouco frequente ($\geq 0,1\%$): urticária

Muito raro ($\leq 0,01\%$): síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso sistémico

Afeções oculares

Muito frequente ($\geq 10\%$): diplopia

Frequente ($\geq 1\%$): vertigens, perturbações da visão (por ex. visão desfocada)

População pediátrica

De uma forma geral, o perfil de segurança em crianças foi semelhante ao observado na população adulta (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram relatados casos de sobredosagem isolados. A dose máxima tomada foi de aproximadamente 24 000 mg. Todos os doentes recuperaram com tratamento sintomático. Os sintomas de sobredosagem incluem sonolência, tonturas, náuseas, vômitos, hipercinesia, hiponatremia, ataxia e nistagmo. Não existe um antídoto específico. O tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado quando apropriado. Deve ser considerada a eliminação do fármaco por lavagem gástrica e/ou inativação através da administração de carvão ativado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.6 Sistema Nervoso Central. Antiepiléticos e Anticonvulsivantes, código ATC: N03AF02

A atividade farmacológica da oxcarbazepina é exercida principalmente através do metabolito (DMH). Pensa-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e do DMH se baseia principalmente no bloqueio dos canais de sódio sensíveis à voltagem, resultando assim na estabilização das membranas nervosas hiperexcitadas, inibição das descargas neuronais repetidas e diminuição da propagação dos impulsos sinápticos. Para além disso, o aumento da condutância de potássio e a modulação dos canais de cálcio ativados de alta voltagem podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes dos fármacos. Não foram descobertas interações significativas com os locais dos neurotransmissores cerebrais ou moduladores.

A oxcarbazepina e o seu metabolito ativo (DMH) são anticonvulsivantes potentes e eficazes em animais. Protegeram os roedores contra crises tónico-clónicas generalizadas e, em menor extensão, crises clónicas e eliminaram ou reduziram a frequência de crises parciais cronicamente recorrentes em macacos Rhesus com implantes de alumínio. Não foi observada tolerância (i.e. atenuação da atividade anticonvulsiva) contra crises tónico-clónicas quando ratinhos e ratos foram tratados diariamente durante 5 dias ou 4 semanas, respetivamente, com oxcarbazepina ou DMH.

População pediátrica

Dois estudos de eficácia, de dose controlada, aleatorizados, com ocultação ao avaliador (Estudo 2339 e Estudo 2340) foram efetuados em doentes pediátricos com idades compreendidas entre 1 mês a < 17 anos (n=31 doentes com idades de 6 a <17 anos; n= 189 doentes com idade < 6 anos). Adicionalmente foram efetuados uma série de estudos abertos envolvendo crianças. De uma forma geral, o perfil de segurança da oxcarbazepina em crianças mais novas (< 6 anos de idade) foi similar ao observado em crianças mais velhas (≥ 6 anos). No entanto, em alguns estudos em crianças mais novas (< 4 anos) e mais velhas (≥ 4 anos) foi observada uma diferença ≥ 5 vezes na proporção de doentes com convulsões (7,9% vs. 1,0%, respetivamente) e estado epiléptico (5% vs. 1% respetivamente).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a oxcarbazepina é completamente absorvida e extensivamente metabolizada no seu metabolito, terapeuticamente ativo (DMH).

Após administração de uma dose única de 600 mg de oxcarbazepina a voluntários saudáveis do sexo masculino em jejum, o valor médio da $C_{m\acute{a}x}$ do DMH foi de 34 $\mu\text{mol/l}$, com um $t_{m\acute{a}x}$ médio correspondente de 4,5 horas.

Num estudo de equilíbrio de massa no homem, apenas 2% da radioatividade total no plasma se deveram à oxcarbazepina inalterada, aproximadamente 70% deveram-se ao DMH e o restante foi atribuível a metabolitos secundários menores que foram rapidamente eliminados.

Os alimentos não têm efeito na taxa e extensão de absorção da oxcarbazepina, logo Zigabal pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

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

Aproximadamente 40% do DMH está ligado às proteínas séricas, principalmente à albumina. A

ligação é independente da concentração sérica no intervalo terapeuticamente relevante. A oxcarbazepina e o DMH não se ligam à glicoproteína ácida alfa-1.

Biotransformação

A oxcarbazepina é rapidamente reduzida pelas enzimas citosólicas do fígado em DMH, que é o principal responsável pelo efeito farmacológico do Zigabal. O DMH é depois metabolizado por conjugação com ácido glucurónico. Pequenas quantidades (4% da dose) são oxidadas no metabolito farmacologicamente inativo (derivado 10, 11-dihidroxi, DHD).

Eliminação

A oxcarbazepina é depurada do organismo principalmente na forma de metabolitos que são excretados predominantemente pelos rins. Mais de 95% da dose aparece na urina, com menos de 1% como oxcarbazepina inalterada. A excreção fecal representa menos de 4% da dose administrada. Aproximadamente 80% da dose é excretada na urina quer como glucoronidos de DMH (49%) quer como DMH inalterado (27%), enquanto o DHD inativo representa aproximadamente 3% e os conjugados da oxcarbazepina representam 13% da dose.

A oxcarbazepina é rapidamente eliminada a partir do plasma com valores de semivida aparentes entre 1,3 e 2,3 horas. Em contrapartida, a semivida plasmática aparente do DMH foi em média $9,3 \pm 1,8$ h.

Proporcionalidade da dose

As concentrações plasmáticas do DMH no estado de equilíbrio dinâmico são alcançadas em 2-3 dias nos doentes quando a oxcarbazepina é administrada 2 vezes por dia. No estado de equilíbrio dinâmico a farmacocinética do DMH é linear e mostra proporcionalidade de dose no intervalo de doses de 300 a 2400 mg/dia.

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

A farmacocinética e o metabolismo da oxcarbazepina e do DMH foram avaliados em voluntários saudáveis e em indivíduos com insuficiência hepática após uma dose oral única de 900 mg. A insuficiência hepática ligeira a moderada não afetou a farmacocinética da oxcarbazepina e do DMH. A oxcarbazepina não foi estudada em doentes com insuficiência hepática grave.

Doentes com insuficiência renal

Existe uma correlação linear entre a depuração da creatinina e a depuração renal do DMH. Quando a oxcarbazepina é administrada numa dose única de 300 mg em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 30 ml/min) a semivida de eliminação do DMH é prolongada em 60-90% (16-19 horas) com uma duplicação da AUC em comparação com adultos com função renal normal (10 horas).

Crianças

Após a administração de uma dose única de 5 a 15 mg/kg de oxcarbazepina, os valores de AUC normalizados para a dose do DMH foram 30% menores em crianças com idades entre 2-5 anos do que em crianças mais velhas com idades entre 6-12 anos. Em geral, em crianças com função renal normal, a depuração renal do DMH normalizada para o peso corporal, é maior do que em adultos. Em crianças, foi observada uma redução de 10 a 50% da semivida de eliminação do DMH (5 a 9 horas) em comparação com os adultos (10 horas).

Idosos

Após a administração de doses únicas (300 mg) e múltiplas (600 mg/dia) de oxcarbazepina em voluntários idosos (60-82 anos de idade), os valores das concentrações plasmáticas máximas e AUC do DMH foram 30% - 60% mais elevados do que em voluntários mais jovens (18-32 anos de idade). As comparações das depurações da creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença se deve a reduções da depuração da creatinina relacionadas com a idade. Não são necessárias recomendações de dose especiais porque as doses terapêuticas são ajustadas individualmente.

Sexo

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas com o sexo em crianças, adultos ou nos idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os resultados pré-clínicos não indicam risco especial para humanos com base nos estudos de toxicidade de dose repetida, farmacologia de segurança, mutagenicidade e carcinogenicidade com oxcarbazepina e o seu metabolito farmacologicamente ativo, derivado monohidroxi (DMH).

Foi evidenciada nefrotoxicidade em estudos de toxicidade de dose repartida no rato, mas não em estudos no cão ou no ratinho. Como não existem relatos de tais alterações em doentes, o significado clínico desta descoberta nos ratos permanece desconhecido.

Testes de imunoestimulação em ratinhos mostraram que o DMH (e em menor extensão a oxcarbazepina) pode provocar hipersensibilidade retardada.

Os estudos em animais mostraram efeitos como aumentos da incidência da mortalidade embrionária e algum atraso do crescimento pré-natal e / ou pós-natal com níveis tóxicos para a mãe. Num dos oito estudos de toxicidade embrionária que foram realizados quer com a oxcarbazepina quer com o metabolito farmacologicamente ativo (DMH), com uma dose que também mostrou toxicidade materna, verificou-se um aumento das malformações fetais do rato.

Nos estudos de carcinogenicidade foram induzidos tumores do fígado (ratos e ratinhos), nos testículos e nas células granulares do trato genital das fêmeas (ratos) dos animais tratados. A ocorrência de tumores no fígado foi muito provavelmente uma consequência da indução das enzimas microssomais hepáticas; um efeito indutor que, apesar de não poder ser excluído, é fraco ou está ausente nos doentes tratados com oxcarbazepina. Os tumores testiculares podem ter sido induzidos por concentrações elevadas da hormona luteinizante. Devido à ausência de tal aumento nos humanos, estes tumores não são considerados de significado clínico. No estudo de carcinogenicidade com DMH em ratos foi notado um aumento relacionado com a dose da incidência de tumores das células granulares do trato genital (cervix e vagina) das fêmeas. Estes efeitos ocorreram com níveis de exposição comparáveis aos antecipados para a exposição clínica. O mecanismo para o desenvolvimento destes tumores não foi elucidado. Assim, a relevância clínica destes tumores não é conhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina, hipromelose, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de alumínio com alvéolos brancos opacos de PVC. As apresentações são de 10 e 60 comprimidos doseados a 300 mg e a 600 mg em oxcarbazepina.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TECNIMEDE - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2925097 – 10 comprimidos, 300 mg, blister de alumínio com alvéolos brancos opacos de PVC.

Nº de registo: 2925196 – 60 comprimidos, 300 mg, blister de alumínio com alvéolos brancos opacos de PVC.

Nº de registo: 2925295 – 10 comprimidos, 600 mg, blister de alumínio com alvéolos brancos opacos de PVC.

Nº de registo: 2925394 – 60 comprimidos, 600 mg, blister de alumínio com alvéolos brancos opacos de PVC.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

APROVADO EM 08-04-2022 INFARMED

Data da primeira autorização: 27.Junho.1999
Data da última renovação: 27.Junho.2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: