

OLEPTAL[®]

oxcarbaxepina

Comprimidos revestidos – 300mg e 600mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009****OLEPTAL[®]
oxcarbazepina****I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****OLEPTAL[®]
oxcarbazepina****MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 300 mg: embalagem contendo 7, 30 e 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos 600 mg: embalagem contendo 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**Cada comprimido revestido de OLEPTAL[®] 300 mg contém:

oxcarbazepina.....300,00 mg

Excipientes: celulose microcristalina, amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de OLEPTAL[®] 600 mg contém:

oxcarbazepina.....600,00 mg

Excipientes: celulose microcristalina, amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**OLEPTAL[®] é indicado 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.

OLEPTAL[®] é indicado como um medicamento antiepilético de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante.OLEPTAL[®] pode substituir outros medicamentos antiepiléticos quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise (vide 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* placebo¹⁰, 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 significativa em prol da oxcarbazepina 60mg/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 significativo. 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 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 Trileptol® 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 Trileptol® 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 Trileptol® 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: antiepiléticos, código ATC: N03A F02.

Mecanismo de ação

A atividade farmacológica de oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (mono-hidroxi derivado) da oxcarbazepina (vide item 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 significativas 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 comprimidos, 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.

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, pode ser administrada com ou sem alimentação (vide 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 $9,3 \pm 1,8$ h.

- Linearidade/não linearidade

Quando oxcarbazepina é administrada duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) do MHD são alcançadas dentro de 2-3 dias. No *steady-state* (estado de equilíbrio) a farmacocinética do MHD é linear e demonstra uma proporcionalidade de dose na extensão de 300 a 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 a *clearance* (depuração) de creatinina e a *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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação).

- 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 microsômicas hepáticas; um efeito indutivo que, embora não possa ser excluído, é fraco ou ausente em pacientes tratados com oxcarbazepina. Tumores testiculares podem ter sido induzidos por concentrações elevadas de hormônio luteinizante. Devido à ausência de tal aumento em humanos, esses tumores são considerados sem relevância clínica. Um aumento relacionado à dose na incidência de tumores de células granulosas do trato genital feminino (cérvis 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 “Gravidez e lactação”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à oxcarbazepina ou eslicarbazepina ou a qualquer um dos excipientes de OLEPTAL[®].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade classe I (imediate) incluindo *rash*, pruridos, urticária, angioedema e relatos de anafilaxia foram reportados no período pós-comercialização. Casos de anafilaxia e angioedema envolvendo a laringe, glote, lábios e pálpebras foram relatados em pacientes após tomar a primeira dose ou as doses subsequentes 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 OLEPTAL[®] (vide 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 (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, OLEPTAL[®] deve ser imediatamente descontinuado.

Efeitos dermatológicos

Reações dermatológicas sérias associadas ao uso de oxcarbazepina, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e eritema multiforme, têm sido relatadas muito raramente. 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 de 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 à 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 OLEPTAL[®] (vide abaixo "Informações para os profissionais de saúde"). O uso de OLEPTAL[®] 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 OLEPTAL[®], 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 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 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 OLEPTAL[®], 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 OLEPTAL[®] 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 OLEPTAL[®] 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, OLEPTAL[®] deve ser descontinuado.

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 depletors 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 OLEPTAL[®] ao iniciar o uso de medicamentos depletors 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 OLEPTAL[®] (vide 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 pré-existentes 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 OLEPTAL® 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 OLEPTAL®.

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 OLEPTAL®. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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 OLEPTAL® especialmente em relação à dose inicial e até a titulação da dose (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos hematológicos

Relatos muito raros de agranulocitose, anemia aplástica e pancitopenia têm sido observados em pacientes tratados com oxcarbazepina durante o período pós-comercialização (vide 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 OLEPTAL® e contraceptivos hormonais podem tornar os contraceptivos menos efetivos (vide item 6.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação).

Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos não hormonais adicionais, quando estiver sob tratamento com OLEPTAL®.

Álcool

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

Efeitos com a interrupção do tratamento

Como com todos os medicamentos antiepilépticos, OLEPTAL® deve ser descontinuado 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 epiléticas 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.

Considerações clínicas

Considerando estas informações:

- Se, durante o tratamento com OLEPTAL®, a paciente engravidar, ou se ela tiver planos de engravidar ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com OLEPTAL® 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 OLEPTAL® deve ser administrado 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.

Categoria de risco na gravidez: C.

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 OLEPTAL[®] 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 (vide item 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 K₁ pode ser administrada como uma medida preventiva durante as últimas semanas de gravidez e para os recém-nascidos.

A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) atravessam a placenta. Em um caso descrito, as concentrações plasmáticas de MHD do recém-nascido e da mãe foram semelhantes.

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 matematicamente 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.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Contraceção

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 OLEPTAL[®].

OLEPTAL[®] pode resultar em uma falha do efeito terapêutico de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol e levonorgestrel (vide item 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 (vide 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibição enzimática

A oxcarbazepina foi avaliada em microsossomos 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 microsossomos do fígado humano, a oxcarbazepina e o MHD têm pequena ou nenhuma capacidade de inibir as funções das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11.

Indução enzimática

A oxcarbazepina e 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 antiepiléticos (por ex.: carbamazepina) resultando em uma concentração plasmática reduzida destes fármacos (vide 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 OLEPTAL[®], uma redução da dose do medicamento concomitante pode ser necessária.

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 antiepiléticos e indutores de enzimas

O potencial de interações entre oxcarbazepina e outros medicamentos antiepiléticos 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 antiepiléticos com oxcarbazepina

Medicamento coadministrado	Influência de 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 (vide 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação).

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

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

OLEPTAL[®] 300 mg: comprimido revestido de coloração amarela, redondo, biconvexo, sulcado de um lado e liso do outro.

OLEPTAL[®] 600 mg: comprimido revestido de coloração amarela, em formato de cápsula, biconvexo, sulcado de um lado e liso do outro.

Os comprimidos são sulcados e podem ser divididos para facilitar a deglutição pelos pacientes.

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.

OLEPTAL[®] pode ser ingerido com ou sem alimentação (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Posologia

OLEPTAL[®] é indicado para uso em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antiepilépticos. Em monoterapia e em terapia adjuvante, o tratamento com OLEPTAL[®] deve ser iniciado com a dose clinicamente efetiva administrada em duas doses divididas (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A dose pode ser aumentada dependendo da resposta clínica do paciente.

Quando outros medicamentos antiepilépticos são substituídos por OLEPTAL[®], a dose dos medicamentos antiepilépticos concomitantes deve ser reduzida gradualmente com o início do tratamento com OLEPTAL[®]. Na terapia adjuvante, como o total de medicamento antiepiléptico é aumentado, a dose de medicamentos concomitantes pode ser reduzida e/ou a dose de OLEPTAL[®] pode ser aumentada mais lentamente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Monitoração terapêutica

O efeito terapêutico da oxcarbazepina é exercido principalmente através do metabólito ativo 10-mono-hidroxi (MHD) da oxcarbazepina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS 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 OLEPTAL[®] 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Insuficiência renal)
- gravidez (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)
- uso concomitante de medicamentos indutores de enzimas hepáticas (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Se alguma destas situações se aplicar, a dose de OLEPTAL[®] 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 OLEPTAL® 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 de 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. Há experiência limitada com doses até 4.200 mg/dia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

- Dose inicial recomendada

Na monoterapia e na terapia adjuvante, OLEPTAL® deve ser iniciado com a dose de 8-10 mg/kg/dia, divididos em duas doses.

- Dose de manutenção

A dose alvo de manutenção de OLEPTAL® 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 (vide 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 (vide 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) (vide informações a seguir sobre dosagem na insuficiência renal).

É necessária uma monitoração criteriosa dos níveis de sódio em pacientes com risco de hiponatremia (vide 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 (vide 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 OLEPTAL[®] 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 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

OLEPTAL[®] não deve ser mastigado.

OLEPTAL[®] pode ser partido.

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 oxcarbazepina. 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 2) 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 ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$, < 1/10); incomuns ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

Tabela 2 – Reações adversas de ensaios clínicos

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

Incomum

Leucopenia.

Muito raras

Depressão da medula óssea, anemia aplástica, agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia.

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raras

Reações anafiláticas, hipersensibilidade (incluindo

hipersensibilidade em múltiplos órgãos) caracterizada por erupção cutânea, febre. Outros órgãos ou sistemas podem ser afetados, tais como: sistemas circulatório e linfático (por ex.: eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia, esplenomegalia), fígado (por ex.: hepatite, alterações nos testes de função hepática), músculos e articulações (por ex.: edema das juntas, mialgia, artralgia), sistema nervoso (por ex.: encefalopatia hepática), rim (por ex.: insuficiência renal, nefrite intersticial, proteinúria), pulmões (por ex.: edema pulmonar, asma, broncoespasmos, doença pulmonar intersticial), dispneia, angioedema.

Distúrbios endocrinológicos

Comum Aumento de peso.
 Muito rara Hipotireoidismo.

Distúrbios nutricionais e metabólicos

Comum Hiponatremia.
 Muito raras Hiponatremia* associada a sinais e sintomas tais como convulsões, encefalopatia, nível de consciência prejudicado, confusão (vide 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 comuns Diplopia.
 Comuns Visão borrada, distúrbios visuais.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Comum Vertigem.

Distúrbios cardíacos

Muito raras Bloqueio atrioventricular, arritmia.

Distúrbios vasculares

Muito rara Hipertensão.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comuns Vômito, náusea.
 Comuns Diarreia, dor abdominal, constipação.
 Muito rara Aumento de pancreatite e/ou lipase e/ou amilase.

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara Hepatite.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

Comuns *Rash*, alopecia, acne.
 Incomum Urticária.
 Muito raras Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme.

Distúrbios musculoesqueléticos, tecidos conjuntivos e ósseos

Muito rara Lúpus eritematoso sistêmico.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Muito comum Fadiga.
 Comum Astenia.

Laboratoriais

Incomuns Enzimas hepáticas elevadas, fosfatase alcalina no sangue elevada.

Muito raras	Aumento da amilase, aumento da lipase.
-------------	--

* Hiponatremia clinicamente significativa (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 (vide 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 $\geq 1\%$ 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 OLEPTAL[®].

- 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 gastrointestinais: 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.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0102

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti - CRF-SP n° 47.244

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulos A3, A4, A5 e A6

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/07/2023.

SAC: 0800.7708818



BU-02

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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
24/08/2023	Versão atual	Notificação de alteração de texto de bula -	--	--	--	--	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	300mg – 7, 30 e 60 comprimidos 600mg – 30 e 60 comprimidos
							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	
15/05/2023	0488367/23-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	16/08/2021	3213465/21-7	10490 - Registro de produto	04/07/2022	Inclusão de texto de bula no bulário eletrônico da Anvisa.	VP e VPS	300mg – 7, 30 e 60 comprimidos 600mg – 30 e 60 comprimidos