

TRILEPTAL[®]

oxcarbazepina

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos revestidos divisíveis de 300 mg ou 600 mg. Embalagens com 10, 20 ou 60 comprimidos.

Suspensão oral a 6%. Frascos com 100 mL + 2 seringas dosadoras.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE)**Composição**

Cada comprimido de TRILEPTAL 300 mg contém 300 mg de oxcarbazepina.

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

Cada comprimido de TRILEPTAL 600 mg contém 600 mg de oxcarbazepina.

Excipientes: dióxido de silício, celulose microcristalina, hipromelose, estearato de magnésio, crospovidona, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

Cada 1 mL de suspensão oral contém 60 mg de oxcarbazepina.

Excipientes: celulose dispersível, metilparabeno, estearato de macrogol, propilenoglicol, propilparabeno, sacarina sódica, ácido sórbico, solução de sorbitol, ácido ascórbico e aroma amarelo limão-ameixa.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: TRILEPTAL, que tem como princípio ativo a oxcarbazepina, é um medicamento com ação antiepiléptica.

Cuidados de conservação: Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). A suspensão deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilizar o produto após a data de validade. A suspensão oral deve ser utilizada no prazo de sete semanas após a abertura do frasco.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. Recomenda-se não amamentar enquanto estiver em tratamento com TRILEPTAL.

Cuidados de administração: Os comprimidos de TRILEPTAL devem ser ingeridos com auxílio de líquidos, excluindo-se bebidas alcoólicas. A apresentação de TRILEPTAL em suspensão oral está disponível para crianças muito jovens que não conseguem engolir os comprimidos. A suspensão oral deve ser bem agitada antes do uso. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

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

Reações adversas: Assim como muitos medicamentos, além dos efeitos benéficos, TRILEPTAL pode causar efeitos adversos os quais são frequentemente leves e geralmente ocorrem no início do tratamento e normalmente desaparecem com o tempo.

Alguns efeitos adversos podem ser sérios:

Informe seu médico imediatamente ou vá ao pronto-socorro mais próximo se ocorrer qualquer um dos seguintes efeitos adversos:

- inchaço dos lábios, pálpebras, face, garganta ou boca, acompanhado de dificuldade de respirar, falar ou engolir (sinais de reação anafilática e angiodema) ou outros sinais de reações de hipersensibilidade como rash da pele, febre e dores nos músculos e nas juntas.
- bolhas graves na pele e/ou membranas mucosas dos lábios, olhos, boca, cavidades nasais ou genitais (sinais de reação alérgica séria).
- cansaço, falta de ar ao se exercitar, palidez, dor de cabeça, calafrios, tontura, infecções frequentes levando a febre, dor de garganta, ulcerações na boca, sangramento ou formação de feridas mais facilmente que o normal, sangramento do nariz, manchas vermelhas, roxas ou estranhas na pele (sinais de uma redução do número de plaquetas ou redução do número de células sanguíneas).
- *rash* com manchas vermelhas principalmente na face que pode ser acompanhada por fadiga, febre, náusea, perda de apetite (sinais de lúpus eritematoso sistêmico).
- letargia, confusão, contração muscular ou agravo significativo das convulsões (sintomas que podem estar relacionados ao baixo nível de sódio no sangue) (veja “Contra-indicações e precauções”).
- sintomas de gripe com icterícia (sinais de hepatite).
- dores abdominais graves na parte superior do estômago, vômito, perda de apetite (sinais de pancreatite).

- ganho de peso, cansaço, perda de cabelo, fraqueza muscular, sensação de frio (sinais de baixa atividade da glândula tireóide).
- em crianças muito novas (entre 1 mês de idade a 4 anos): letargia, redução do apetite e irritabilidade.

Os sinais acima são efeitos adversos potencialmente sérios que podem necessitar de tratamento médico urgente. O médico decidirá se o tratamento com TRILEPTAL deve ser interrompido imediatamente e como continuar com os demais cuidados médicos.

Outros efeitos adversos:

Informe seu médico se qualquer um dos seguintes efeitos adversos ocorrerem, pois pode ser necessário atenção médica:

Comuns (entre 1 a 10 em cada 100 pacientes): tremor, problemas de coordenação, movimentos involuntários dos olhos, ansiedade, nervosismo, depressão.

Muito raros (menos que 1 em cada 10.000 pacientes): batimentos cardíacos irregulares, muito rápido ou lento.

Informe seu médico se você apresenta os seguintes efeitos adversos e eles te preocupam:

Muito comuns (10 ou mais em cada 100 pacientes): cansaço, dores de cabeça, tontura, sonolência, náusea, vômito, visão dupla.

Comuns: fraqueza, distúrbios da memória, falta de concentração, apatia, agitação, confusão, visão borrada, constipação, diarreia, dor de estômago (abdominal), acne, perda de cabelo, distúrbios do equilíbrio.

Muito raramente, TRILEPTAL está associado à pressão sanguínea alta e deficiência de vitamina B9 (ácido fólico). Alguns dos sinais de deficiência de vitamina B9 são: diarreia, depressão e sinais de diminuição do número das células sanguíneas (veja "Reações adversas – Alguns efeitos adversos podem ser sérios").

Estas reações adversas são geralmente leves a moderadas. Muitos destes efeitos são transitórios e geralmente diminuem com o passar do tempo.

Se você notar quaisquer outros efeitos adversos não citados nesta bula, informe ao seu médico ou farmacêutico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. TRILEPTAL pode ser administrado com ou sem alimento. Deve ser evitada a ingestão de álcool durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: Informe ao seu médico se você:

- é alérgico (sensível) à oxcarbazepina (a substância ativa de TRILEPTAL) ou a qualquer outro componente da formulação.

- tem sensibilidade a carbamazepina ou a outros medicamentos. Se você for alérgico a carbamazepina, as chances de apresentar reações alérgicas à oxcarbazepina (TRILEPTAL) são de 1 em 4 (25%).
- apresenta doença dos rins.
- apresenta doença grave do fígado.
- toma diuréticos (medicamentos usados para ajudar os rins a se livrarem do sal e água através do aumento da quantidade de urina produzida).
- apresenta doença do coração, falta de ar e/ou inchaço de pés ou pernas devido ao aumento de fluido corpóreo.
- sabe que tem um baixo nível sanguíneo de sódio;
- está tomando outros medicamentos (veja “Interações medicamentosas”).
- é uma mulher que toma anticoncepcional hormonal, TRILEPTAL pode tornar o contraceptivo ineficiente. Portanto, você deve usar um método não-hormonal diferente ou adicional de contracepção enquanto estiver tomando TRILEPTAL. Informe ao seu médico se apresentar sangramento vaginal irregular ou irregularidade menstrual.

Se qualquer uma das situações acima se aplica a você, informe ao seu médico antes de tomar TRILEPTAL.

Se você desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas após iniciar o tratamento com TRILEPTAL, informe seu médico imediatamente ou vá ao pronto-socorro mais próximo:

- se você apresentar reações alérgicas, tais como inchaço dos lábios, pálpebras, face, garganta, boca ou problemas respiratórios repentinos, febre com inchaço dos gânglios (inchaço dos linfonodos), *rash* ou bolhas na pele (veja “Reações adversas”).
- se você notar sintomas sugestivos de hepatite, como icterícia (amarelamento da pele e olhos).
- se você sentir sintomas sugestivos de distúrbios circulatórios como cansaço, falta de ar ao se exercitar, palidez, dor de cabeça, calafrios, tontura, infecções frequentes levando a febre, dor de garganta, ulcerações na boca, sangramento ou formação de feridas mais facilmente que o normal, sangramento nasal, manchas vermelhas, roxas ou estranhas na pele.

Se você desenvolver os seguintes sintomas após iniciar o tratamento com TRILEPTAL, informe seu médico assim que possível:

- se você apresenta batimentos cardíacos rápidos ou irregularmente lentos.

Não interrompa seu tratamento com TRILEPTAL sem primeiro confirmar com seu médico. Para evitar a piora repentina das suas crises, não interrompa seu tratamento abruptamente.

Habilidade para dirigir e/ou operar máquinas: Uma vez que TRILEPTAL apresenta efeito sedativo, pode afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos e/ou operar máquinas.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: agente antiepiléptico.

A atividade farmacológica de TRILEPTAL (oxcarbazepina) é primariamente manifestada através do metabólito MHD (mono-hidroxi derivado) da oxcarbazepina (veja “Farmacocinética - Biotransformação”). Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e MHD seja baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, resultando então na estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos. Adicionalmente, aumento na condutância de potássio e modulação de canais de cálcio voltagem-dependentes ativados podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes. Não foram encontradas interações significantes com neurotransmissores cerebrais ou sítios receptores moduladores.

A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) são anticonvulsivantes potentes e eficazes em animais. Foram eficazes em roedores com crises tônico-clônicas generalizadas e, em menor grau, com crises clônicas, e aboliram ou reduziram a frequência de crises parciais recorrentes cronicamente em macacos *Rhesus* com implantes de alumínio. Nenhuma tolerância foi observada (por ex.: atenuação de atividade anticonvulsivante) nas crises tônico-clônicas quando camundongos e ratos foram tratados diariamente por 5 dias ou 4 semanas respectivamente, com oxcarbazepina ou MHD.

Estudos clínicos

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. Todos os estudos comparativos também incluíram pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas. Dois estudos bem controlados de substituição de monoterapia, nos quais os pacientes receberam uma variedade de drogas antiepilépticas que incluíram carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína e valproato, confirmaram eficácia quando essas drogas antiepilépticas foram substituídas por TRILEPTAL. Dois estudos foram conduzidos em crianças (de 3 a 17 anos), um em terapia adjuvante *versus* placebo, e outro em uma comparação à monoterapia com fenitoína. A eficácia foi demonstrada com doses de 600 mg/dia a 2400 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 de idade) com crises parciais inadequadamente controladas em uma para duas drogas antiepilépticas 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 do TRILEPTAL 60 mg/kg/dia. 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.

Demonstrou-se que TRILEPTAL tem eficácia semelhante a outras drogas antiepilépticas de primeira linha (por ex.: ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina), com perfil de tolerabilidade estatisticamente superior ao da fenitoína, em relação a descontinuações por eventos adversos, sendo que uma proporção de pacientes significativamente maior permaneceu em tratamento com TRILEPTAL. Proporções semelhantes de pacientes com crises tônico-clônicas parciais e generalizadas, que foram tratados com TRILEPTAL, não apresentaram crises por mais de 12 meses de tratamento durante estes estudos.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral de TRILEPTAL, 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 TRILEPTAL em voluntários saudáveis do sexo masculino em jejum, o valor médio da C_{max} de MHD para TRILEPTAL comprimidos e TRILEPTAL solução oral foram 34 micromol/L e 24,9 micromol/L, respectivamente, o que corresponde ao t_{max} igual a 4,5 horas, para comprimidos e 6 horas para solução oral.

Em um estudo de balanço de massa em homens, apenas 2% do total de radioatividade no plasma foi devido à oxcarbazepina inalterada, aproximadamente 70% foi devido ao MHD, e o remanescente foi atribuído aos metabólitos secundários menores, os quais foram rapidamente eliminados.

A alimentação não tem nenhum efeito na proporção e extensão da absorção da oxcarbazepina, portanto, TRILEPTAL pode ser administrado com ou sem alimentação.

Distribuição

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

Aproximadamente 40% de 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

A oxcarbazepina é rapidamente biotransformada por enzimas citossólicas no fígado em MHD, o qual é primariamente responsável pelo efeito farmacológico do TRILEPTAL. 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.

Proporcionalidade da dose

Quando TRILEPTAL é administrado duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) do MHD são alcançadas dentro de 2-3 dias. No *steady-state* (estado de equilíbrio) a farmacocinética do MHD é linear e demonstra uma proporcionalidade de dose na extensão de 300 a 2400 mg/dia.

Populações especiais de pacientes

Crianças

O *clearance* (depuração) de 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.

Mulheres Grávidas

Por causa de mudanças fisiológicas na gravidez, os níveis plasmáticos de MHD, podem diminuir gradualmente durante a gravidez (veja “Gravidez e lactação”).

Sexo

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

Idosos

Após a administração de dose única (300 mg) e múltiplas doses (600 mg/dia) de TRILEPTAL 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.

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 MHD. O TRILEPTAL não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Há uma correlação linear entre o *clearance* (depuração) de creatinina e o *clearance* (depuração) renal de MHD. Quando o TRILEPTAL é administrado 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.

Dados de segurança pré-clínicos

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

Evidências de nefrotoxicidade foram notadas em estudo de toxicidade após doses repetidas com ratos, mas não em estudos com cães ou camundongos. Como não há relatos de alterações semelhantes em pacientes, a relevância clínica dessas descobertas em ratos permanece desconhecida.

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

Estudos em animais revelaram efeitos semelhantes aos aumentos na incidência de mortalidade embrionária e retardo no crescimento pré-natal e/ou pós-natal para níveis de doses matematicamente tóxicas. Nesses estudos, houve um aumento nas malformações fetais em ratos em um dos oito estudos de toxicidade embrionária, que foram conduzidos tanto com oxcarbazepina como com o metabólito farmacologicamente ativo (MHD), e com uma dose que também mostrou toxicidade materna (veja "Gravidez e lactação").

Nos estudos de carcinogenicidade, foram induzidos tumores hepáticos (ratos e camundongos) e tumores testiculares e nas células granulosas do trato genital feminino (ratos) em animais tratados. A ocorrência de tumores hepáticos foi atribuída à indução de enzimas microssômicas hepáticas; um efeito indutivo que, embora não possa ser excluído, é fraco ou ausente em pacientes tratados com TRILEPTAL. 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 elucidado. Portanto, a importância clínica desses tumores é desconhecida.

Indicações

TRILEPTAL é indicado 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, em adultos e crianças com mais de um mês de idade.

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

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

Contra-indicações

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

Precauções e Advertências

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade classe I (imediate) incluindo rash, pruridos, urticária, angiodema e relatos de anafilaxia foram reportados no período pós-comercialização. Casos de anafilaxia e angiodema envolvendo a laringe, glote, lábios e pálpebras foram relatados em pacientes após tomar

a primeira dose ou as doses subsequentes de TRILEPTAL. Se um paciente apresentar estas reações após tratamento com TRILEPTAL, 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 TRILEPTAL (veja “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 (veja “Reações adversas”). Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, TRILEPTAL deve ser imediatamente descontinuado.

Efeitos dermatológicos

Reações dermatológicas sérias associadas ao uso de TRILEPTAL, 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 ao TRILEPTAL ocorreram em adultos e crianças. O tempo médio de início foi de 19 dias. Vários casos isolados de recorrência de reações na pele sérias provocados por TRILEPTAL foram relatados quando reiniciado o tratamento. Caso o paciente tenha uma reação na pele associada ao uso de TRILEPTAL, deve-se considerar a descontinuação de TRILEPTAL e a prescrição de outra medicação antiepiléptica.

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 TRILEPTAL. A experiência de estudos clínicos mostra que níveis séricos de sódio retornaram ao normal quando a dose de TRILEPTAL 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 ou em pacientes tratados concomitantemente com drogas depletoras de sódio (por ex.: diuréticos, drogas associadas 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 TRILEPTAL ao iniciar o uso de drogas depletoras de sódio, o mesmo processo de acompanhamento dos níveis de sódio deve ser seguido. Em geral, se sintomas clínicos sugestivos de hiponatremia ocorrerem durante o tratamento com TRILEPTAL (veja “Reações adversas”), a medição dos níveis de sódio deve ser considerada. Outros

pacientes podem ter sódio sérico avaliado por exames laboratoriais de rotina. Todos os pacientes com insuficiência cardíaca e falência cardíaca secundária devem ter avaliações regulares de seu peso para determinar a ocorrência de retenção de líquidos. Em caso de retenção de líquidos ou piora da condição cardíaca, o nível sérico de sódio deve ser avaliado. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma medida importante. Pacientes com distúrbios preexistentes da condução (por ex.: bloqueio atrioventricular, arritmia) devem ser cuidadosamente acompanhados, pois a oxcarbazepina pode, muito raramente, conduzir a distúrbios na condução cardíaca.

Função hepática

Casos muito raros de hepatite foram relatados, a maioria resolvidos favoravelmente. Quando há suspeitas de um evento hepático, a função hepática deve ser avaliada e a interrupção do tratamento com TRILEPTAL pode ser considerada.

Efeitos hematológicos

Relatos muito raros de agranulocitose, anemia aplástica e pancitopenia têm sido observados em pacientes tratados com TRILEPTAL durante o período pós-comercialização (veja “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.

Contraceptivos hormonais

Mulheres em idade fértil devem ser advertidas de que o uso concomitante de TRILEPTAL e contraceptivos hormonais podem tornar os contraceptivos menos efetivos (veja “Interações medicamentosas”). Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos não hormonais adicionais, quando estiver sob tratamento com TRILEPTAL.

Álcool

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

Interrupção do tratamento

Como com todas as drogas antiepiléticas, TRILEPTAL deve ser descontinuado gradualmente para minimizar o potencial de aumento na frequência das crises.

Outros

TRILEPTAL suspensão oral contém menos que 100 mg por dose de etanol. Contém parabenos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas). Contém sorbitol e, portanto, não deve ser administrado a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose.

Gravidez e lactação

Dados sobre um limitado número de gestantes indicam que oxcarbazepina pode causar graves defeitos congênitos (por ex.: fenda palatina) quando administrada durante a gestação. Em estudos com animais, aumento de mortalidade embrionária, retardo de crescimento e malformações foram observados com doses maternalmente tóxicas (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

Considerando estas informações:

- *Se, durante o tratamento com TRILEPTAL, a paciente engravidar, ou se ela tiver planos de engravidar ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com TRILEPTAL 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, TRILEPTAL deve ser administrado como monoterapia, sempre que possível.*
- *Pacientes devem ser aconselhadas a respeito da possibilidade de um aumento do risco de malformações e deve ser dada a oportunidade de avaliação pré-natal.*
- *Durante a gravidez, um tratamento antiepiléptico eficaz não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e para o feto.*

Monitoramento e prevenção

Drogas antiepilépticas podem contribuir para a deficiência de ácido fólico, uma possível causa de contribuição às anormalidades fetais. Suplementação de ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez.

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 monitorizada em mulheres fazendo tratamento com TRILEPTAL 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. Os níveis de MHD pós-parto, também podem ser considerados para monitorização, 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.

Lactação

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

O uso de TRILEPTAL tem sido associado com reações adversas, tais como tontura ou sonolência (veja “Reações adversas”). Portanto, os pacientes devem ser avisados de que suas habilidades físicas ou mentais necessárias para dirigir ou operar máquinas podem estar prejudicadas.

Interações medicamentosas

Inibição enzimática

A oxcarbazepina foi avaliada em microsomos do fígado humano para determinar sua capacidade de inibição da maioria das enzimas citocromo P450 responsável pelo metabolismo de outras drogas. Os resultados demonstraram que a oxcarbazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo (o monohidroxi derivado, MHD) inibe a CYP2C19. Portanto, surgiram interações quando altas doses de TRILEPTAL foram administradas junto com drogas que são metabolizadas pelo CYP2C19 (por ex.: fenobarbital, fenitoína). Em alguns pacientes tratados com TRILEPTAL e drogas metabolizadas via CYP2C19 uma redução das drogas co-administradas pode ser necessária. Em microsomos do fígado humano, oxcarbazepina e MHD têm pequena ou nenhuma capacidade de inibir as funções das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11.

Indução enzimática

A oxcarbazepina e MHD induzem *in vitro* e *in vivo*, os citocromos CYP3A4 e CYP3A5 responsáveis pelo metabolismo de antagonistas de diidropiridina cálcica, contraceptivos orais e drogas antiepiléticas (por ex.: carbamazepina) resultando em uma concentração plasmática reduzida destes fármacos (veja abaixo). Tais níveis de decréscimo nas concentrações plasmáticas podem ser observadas com outros medicamentos, principalmente os metabolizados pelo CYP3A4 e CYP3A5, como os imunossuppressores (por ex. ciclosporina).

In vitro, a oxcarbazepina e o MHD são fracos indutores da UDP-glucuronil transferase e, portanto, *in vivo*, eles são improváveis de obter efeito sobre drogas que são eliminadas principalmente por conjugação através das UDP-glucuronil transferases (por ex.: ácido valpróico, lamotrigina). Mesmo em vista do fraco potencial de indução da oxcarbazepina e MHD, uma dose elevada de drogas concomitantemente usadas que são metabolizadas via CYP3A4 ou via conjugação (UDPGT), pode ser necessária. No caso de descontinuação do tratamento com TRILEPTAL, uma redução da dose do medicamento concomitante pode ser necessária.

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

Drogas antiepilépticas

O potencial de interações entre TRILEPTAL e outras drogas antiepilépticas foi avaliado em estudos clínicos. O efeito destas interações nas AUCs e C_{min} está resumido na tabela 1:

Tabela 1. Resumo das interações de drogas antiepilépticas com TRILEPTAL

Droga antiepiléptica co-administrada	Influência do TRILEPTAL na concentração da droga antiepiléptica	Influência da droga antiepiléptica na concentração do MHD
carbamazepina	decréscimo de 0-22%	decréscimo de 40%
clobazam	não estudada	nenhuma influência
felbamato	não estudada	nenhuma influência
fenobarbital	aumento de 14-15%	decréscimo de 30-31%
fenitoína	aumento de 0-40%	decréscimo de 29-35%
ácido valpróico	nenhuma influência	decréscimo de 0-18%

In vivo, os níveis plasmáticos de fenitoína aumentaram para até 40% quando o TRILEPTAL foi administrado em doses acima de 1200 mg/dia. Portanto, a administração de doses de TRILEPTAL maiores do que 1200 mg/dia durante terapia adjuvante pode requerer uma diminuição na dose de fenitoína (veja “Posologia”). Entretanto, o aumento no nível de fenobarbital é pequeno (15%) quando administrado com TRILEPTAL.

Indutores fortes de enzimas citocromo P450 (por ex.: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) têm mostrado diminuir o nível plasmático de MHD (29-40%).

Não foi observada auto-indução com TRILEPTAL.

Contraceptivos hormonais

TRILEPTAL 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 diminuiram para 48-52% e 32-52%, respectivamente. Não foram conduzidos estudos com outros contraceptivos orais ou implantes. Portanto, o uso concomitante de TRILEPTAL com contraceptivos hormonais pode tornar esses contraceptivos ineficazes (veja “Precauções e Advertências”).

linfadenopatia, esplenomegalia), fígado (por ex. alterações nos testes de função hepática, hepatite), músculos e articulações (por ex. edema das juntas, mialgia, artralgia), sistema nervoso (por ex. encefalopatia hepática), rim (por ex. proteinúria, nefrite intersticial, insuficiência renal), pulmões (por ex. dispnéia, edema pulmonar, asma, broncoespasmos, doença pulmonar intersticial), angioedema, reações anafiláticas.

Distúrbios nutricionais e metabólicos

Comum

Hiponatremia.

Muito raras

Hiponatremia associada a sinais e sintomas tais como convulsões, confusão, nível de consciência prejudicado, encefalopatia (veja também “Distúrbios do sistema nervoso central” para outros eventos adversos), distúrbios de visão (por ex. visão borrada), vômito, náusea, deficiência de ácido fólico, hipotireoidismo.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns

Confusão, depressão, apatia, agitação (por ex. nervosismo), instabilidade emocional.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns

Sonolência, dores de cabeça, tontura.

Comuns

Ataxia, tremor, nistagmo, concentração prejudicada, amnésia.

Distúrbios da visão

Muito comum

Diplopia.

Comuns

Visão borrada, distúrbios visuais.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Comum

Vertigem.

Distúrbios cardíacos

Muito raras

Arritmia, bloqueio atrioventricular.

Distúrbios vasculares

Muito rara

Hipertensão.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comuns

Náusea, vômito.

Comuns

Diarréia, constipação, dor abdominal.

Muito rara

Aumento de pancreatite e/ou lipase e/ou amilase.

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara

Hepatite.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

<i>Comuns</i>	<i>Rash, alopecia e acne.</i>
<i>Incomum</i>	<i>Urticária.</i>
<i>Muito raras</i>	<i>Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme.</i>

Distúrbios músculo-esqueléticos, tecidos conectivos e ósseos

<i>Muito rara</i>	<i>Lúpus eritematoso sistêmico.</i>
-------------------	-------------------------------------

Distúrbios gerais e condições do sítio de administração

<i>Muito comum</i>	<i>Fadiga.</i>
<i>Comum</i>	<i>Astenia.</i>

Investigações

<i>Incomuns</i>	<i>Enzimas hepáticas elevadas, fosfatase alcalina no sangue elevada.</i>
-----------------	--

Hiponatremia clinicamente significativa (sódio < 125 mmol/L) pode ocorrer muito raramente durante o uso de TRILEPTAL. Isso geralmente ocorre durante os primeiros 3 meses de tratamento com TRILEPTAL, apesar de existirem pacientes que tiveram sódio sérico < 125 mmol/L pela primeira vez depois de mais de 1 ano do início da terapia (veja “Precauções e advertências”).

Em estudos clínicos em crianças entre 1 mês e 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.

Posologia

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

TRILEPTAL pode ser administrado com ou sem alimentação.

A prescrição de TRILEPTAL suspensão oral deve ser dada em mililitros (veja a tabela 2 de conversão que correlaciona a dose em miligramas e em mililitros).

Tabela 2: Conversão da dose em miligramas e mililitros

Dose em miligramas (mg)	Dose em mililitros (mL)
10 mg	0,2 mL
20 mg	0,3 mL
30 mg	0,5 mL
40 mg	0,7 mL
50 mg	0,8 mL
60 mg	1,0 mL
70 mg	1,2 mL
80 mg	1,3 mL
90 mg	1,5 mL
100 mg	1,7 mL
200 mg	3,3 mL
300 mg	5,0 mL
400 mg	6,7 mL
500 mg	8,3 mL
600 mg	10,0 mL
700 mg	11,7 mL
800 mg	13,3 mL
900 mg	15,0 mL
1.000 mg	16,7 mL

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados com líquido.

A suspensão deve ser bem agitada antes do uso e a dose a ser tomada deve ser medida logo após a agitação do líquido. A dose prescrita de suspensão oral deve ser retirada do frasco utilizando-se a seringa dosadora. TRILEPTAL suspensão oral pode ser ingerido diretamente da seringa ou misturado em uma pequena quantidade de água, apenas para administração. Após cada administração de TRILEPTAL suspensão oral, o frasco deve ser fechado e o lado externo da seringa deve ser limpo com pano seco e limpo.

TRILEPTAL suspensão oral e TRILEPTAL comprimidos revestidos podem ser trocados quando nas mesmas dosagens.

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

Os comprimidos são sulcados e podem ser divididos para facilitar a deglutição dos mesmos aos pacientes. A apresentação de TRILEPTAL suspensão oral está disponível para crianças jovens que não podem engolir comprimidos ou quando a dose requerida não pode ser administrada por comprimidos.

Adultos e pacientes idosos

Monoterapia: A dose inicial deve ser de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. O efeito terapêutico satisfatório é observado com 600 a 2400 mg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de aumentos de 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada. No hospital, sob controle médico, têm sido atingidos aumentos de até 2400 mg/dia durante 48 horas.

Terapia adjuvante: a dose inicial deve ser de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses. Respostas terapêuticas foram observadas em dosagem entre 600 mg/dia e 2400 mg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de aumentos de 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada.

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

Há experiência limitada com doses até 4200 mg/dia.

Crianças

Na monoterapia e na terapia adjuvante, TRILEPTAL deve ser iniciado com a dose de 8-10 mg/kg/dia, divididos em duas doses. 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. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada através de aumentos máximos de 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 (veja “Farmacocinética”).

Sob monoterapia e terapia adjuvante, quando normalizada pelo peso corpóreo, o *clearance* (depuração) aparente (L/h/kg) diminui com a idade de tal maneira que crianças entre 1 mês e 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 (veja “Farmacocinética”).

Para crianças entre 1 mês e 4 anos de idade, a influência da indução enzimática dos medicamentos antiepiléticos sobre o seu *clearance* (depuração) aparente normalizado pelo peso apresentou-se

maior em relação a crianças mais velhas. Para crianças entre 1 mês e 4 anos de idade, pode ser recomendado uma dose de oxcarbazepina por peso corpóreo 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 em tratamento com medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos, pode ser requerida uma dose por peso corpóreo apenas levemente maior do que suas contrapartes na monoterapia.

TRILEPTAL não foi avaliado em estudos clínicos controlados em crianças com menos de 1 mês de idade.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. TRILEPTAL não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, recomenda-se cautela na dosagem em pacientes com a função hepática gravemente comprometida (veja "Farmacocinética").

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com função renal comprometida (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) a terapia com TRILEPTAL deve ser iniciada com a metade da dose usual de início, ou seja, 300 mg/dia e aumentada lentamente para atingir a resposta clínica necessária (veja "Farmacodinâmica").

Aumento da dose em pacientes com insuficiência renal requer observação mais cuidadosa.

Superdose

Têm sido relatados casos isolados de superdose. A dose máxima ingerida foi aproximadamente 24000 mg. Todos os pacientes foram restabelecidos com tratamento sintomático. Os sintomas de superdose incluíram sonolência, tontura, náusea, vômito, hipercinesia, hiponatremia, ataxia e nistagmo. Não há antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte, caso seja apropriado. Deve ser considerada a remoção da droga por lavagem gástrica e/ou inativação pela administração de carvão ativado.

Pacientes Idosos

Após a administração de dose única (300 mg) e múltiplas doses (600 mg/dia) de TRILEPTAL em voluntários idosos (60 a 82 anos de idade) as concentrações plasmáticas máximas e valores AUC de MHD foram 30% a 60% mais altos do que em voluntários jovens (18-32 anos de idade). As comparações dos *clearances* (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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Reg. MS - 1.0068.0046

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Comprimidos revestidos:

Fabricado por: Novartis Farma S.P.A., Nápoli, Itália.

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

Suspensão Oral:

Fabricado por: Novartis Pharma S.A., França.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



BPI 29.05.08

2008-PSB/GLC-0135-s