

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zigabal 300 mg Comprimidos
Zigabal 600 mg Comprimidos
Oxcarbazepina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zigabal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zigabal
3. Como tomar Zigabal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zigabal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zigabal e para que é utilizado

Zigabal pertence ao grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos e Anticonvulsivantes.

Zigabal está indicado:

- no tratamento de crises epilépticas parciais com ou sem crises tónico-clónicas generalizadas secundariamente.
- para utilização em monoterapia ou terapia adjuvante em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais.
- na nevralgia do trigémeo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zigabal

Não tome Zigabal:

- se tem alergia à oxcarbazepina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zigabal.

Os doentes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que aproximadamente 25-30% destes doentes podem apresentar reações de

hipersensibilidade (por exemplo reações cutâneas graves) com Zigabal.

Podem também ocorrer reações de hipersensibilidade em doentes sem antecedentes de hipersensibilidade à carbamazepina. Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade (ver “4. Efeitos indesejáveis possíveis”) a oxcarbazepina deve ser imediatamente retirada.

Foram observados níveis séricos de sódio inferiores a 125 mmol/l, normalmente assintomáticos e que não requerem ajustamento da terapia, em até 2,7% dos doentes tratados com oxcarbazepina. A experiência dos ensaios clínicos mostra que os níveis séricos de sódio voltaram ao normal quando a posologia foi reduzida, interrompida ou o doente foi tratado conservadoramente (por ex. restrição da ingestão de fluidos). Em doentes com problemas renais preexistentes associados a níveis de sódio baixos ou em doentes tratados concomitantemente com fármacos que baixem os níveis de sódio (por ex. diuréticos, desmopressina) assim como fármacos AINEs (por ex. indometacina), os níveis séricos de sódio devem ser determinados após cerca de duas semanas e depois em intervalos mensais durante os três primeiros meses de terapia ou de acordo com a necessidade clínica. Estes fatores de risco poderão aplicar-se especialmente aos doentes idosos. Para doentes medicados com oxcarbazepina quando iniciam fármacos que baixam os níveis de sódio, deve ser seguida a mesma abordagem para as determinações do sódio. Em geral, se ocorrerem sintomas clínicos sugestivos de hiponatremia durante a terapia com oxcarbazepina (ver 4. Efeitos indesejáveis possíveis) poderá ser considerada a determinação do sódio sérico. Outros doentes poderão ter o sódio sérico avaliado nas suas análises laboratoriais de rotina.

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

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

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

As doentes do sexo feminino em idade fértil devem ser advertidas de que a utilização simultânea de oxcarbazepina com contraceptivos hormonais poderá tornar este tipo de contraceptivos ineficaz (ver “Outros medicamentos e Zigabal”). Recomenda-se a utilização de formas adicionais de contraceção não hormonais durante a utilização de Zigabal.

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

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

Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepiléticos como o Zigabal teve pensamentos de autoagressão e suicídio. Se a qualquer momento tiver estes pensamentos deve contactar imediatamente o seu médico.

Se desenvolver algum dos seguintes sintomas após iniciar a oxcarbazepina, informe o seu médico imediatamente ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo:

- se tiver um aumento da frequência de crises epiléticas. Isto é particularmente importante em crianças, mas também pode ocorrer em adultos.

Crianças e adolescentes

Em crianças, o seu médico poderá recomendar a monitorização da função tiroideia, antes e durante o tratamento.

Outros medicamentos e Zigabal

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Inibição enzimática

A oxcarbazepina foi avaliada em microsomas hepáticos humanos com o objetivo de determinar a sua capacidade de inibir as principais enzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo de outros fármacos. Os resultados demonstram que a oxcarbazepina e o seu metabolito farmacologicamente ativo (derivado monohidroxi, DMH) inibem a CYP2C19. Assim, poderão surgir interações quando se coadministram doses elevadas de oxcarbazepina com fármacos que são metabolizados pela CYP2C19 (por ex. fenobarbital, fenitoína, ver abaixo). Em alguns doentes tratados com oxcarbazepina e fármacos metabolizados via CYP2C19 poderá ser necessária uma redução dos fármacos coadministrados. Em microsomas hepáticos humanos, a oxcarbazepina e o DMH têm pouca ou nenhuma capacidade para atuar como inibidores das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11.

Indução enzimática

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

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

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

Fármacos antiepiléticos

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

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

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

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

Não foi observada autoindução com oxcarbazepina.

Contracetivos hormonais

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

Antagonistas do cálcio

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

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

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

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

A associação de lítio e oxcarbazepina pode provocar neurotoxicidade aumentada.

Zigabal com alimentos e bebidas

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

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

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

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

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

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

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

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

Amamentação

A oxcarbazepina e o seu metabolito ativo (DMH) são excretados no leite materno humano. A razão entre a concentração no leite e no plasma foi de 0,5, tanto para a oxcarbazepina como para o DMH. Os efeitos no lactente exposto à oxcarbazepina por esta via são desconhecidos. Assim, a oxcarbazepina não deve ser usada durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Zigabal contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Zigabal

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

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

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

Adultos

Monoterapia

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

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

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

Terapia adjuvante

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

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

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

Idosos

Recomenda-se ajustamento da dose nos idosos com função renal comprometida (ver “Doentes com insuficiência renal”). Para doentes em risco de hiponatremia ver “2. O que precisa de saber antes de tomar Zigabal”.

Crianças

Em monoterapia e terapia adjuvante, a oxcarbazepina deve ser iniciada com uma dose de 8-10 mg/kg/dia administrada em 2 tomas diárias. Em terapia adjuvante foram observados efeitos terapêuticos com uma dose de manutenção média de 30 mg/kg/dia. Se clinicamente indicado, a dose poderá ser aumentada num máximo de incrementos de 10 mg/kg/dia em intervalos semanais

a partir da dose inicial, até uma dose máxima de 46 mg/kg/dia, de forma a atingir a resposta clínica desejada.

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

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

Doentes com insuficiência hepática

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

Doentes com insuficiência renal

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

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

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Zigabal é demasiado forte ou demasiado fraco.

Deglutir os comprimidos com o auxílio de água. Zigabal pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Zigabal do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Zigabal

Quando omitir uma dose deve tomá-la logo que possível, reajustando o horário de acordo com a última toma. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se omitir mais do que uma dose durante o dia, deve consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes

não se manifestem em todas as pessoas.

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

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

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

Doenças do sistema nervoso

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

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

Sistema Cardiovascular

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

Doenças gastrointestinais

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

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

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

Afeções hepatobiliares

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

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

Doenças do metabolismo e da nutrição

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

Muito raro ($\leq 0,01\%$): hiponatremia associada a sinais e sintomas tais como crises, confusão, alteração da consciência, encefalopatia (ver também Sistema Nervoso Central para mais efeitos indesejáveis), perturbação da visão (por ex. visão desfocada), vômitos e náuseas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

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

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

Afeções oculares

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale como o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Zigabal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize Zigabal após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL:”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zigabal

-A substância ativa é a Oxcarbazepina. Cada comprimido contém 300 mg ou 600 mg de Oxcarbazepina.

-Os outros componentes são: Celulose microcristalina, Hipromelose, Croscarmelose sódica, Sílica coloidal anidra, Óxido de ferro amarelo (E172), Óxido de ferro vermelho (E172) e Estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Zigabal e o conteúdo da embalagem

Os comprimidos são acondicionados em blister de Alumínio com alvéolos brancos opacos de PVC.

Zigabal 300 mg e 600 mg apresenta-se em embalagens de 10 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

APROVADO EM 08-04-2022 INFARMED

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira,
2710-089 Sintra
Portugal

Este folheto foi aprovado pela última vez em: